

AUG 6 1923

Medicine Lib

N° 1476. — Tome IV.

N° 7. — Juillet 1923.

ANNALES
DE
DERMATOLOGIE
ET DE
SYPHILIGRAPHIE

FONDÉES PAR A. BOYON

SIXIÈME SÉRIE

Publiée par

C. ANRAY (Toulouse). — L. ARCOU (Paris). — J. DARIER (Paris).

W. DUBREUILH (Bordeaux). — E. JEANBELME (Paris).

J. NICOLAS (Lyon). — PANTHER (Strasbourg).

R. SARRAUD (Paris). — G. THIBIERGE (Paris).

et P. RAYAUT (Clermont).

REDACTEUR EN CHEF



MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

119, BOULEVARD-SAINT-GERMAIN, PARIS

q
le
m
re

M
fr
in
te
m
d'

su
fa
ol
ce
ap
in
m

cé
tr
Q
N
tri
au

TRAVAUX ORIGINAUX

LA QUESTION DES INTERTRIGO-MYCOSES

(A PROPOS DU RAPPORT
DE M. PETGES AU CONGRÈS RÉCENT DES DERMATOLOGISTES
DE LANGUE FRANÇAISE)

Par R. SABOURAUD

Les Congrès n'ont de valeur que par les études récapitulatives qu'ils permettent sur des sujets fixés d'avance, et c'est après la lecture de ces rapports quand ils sont imprimés, qu'on peut mesurer les progrès faits et à faire sur la question qu'ils ont résumée.

En ce qui concerne les Epidermomycoses l'excellent rapport de M. le Dr Petges, au récent Congrès des dermatologistes de langue française, nous montre, en résumant des travaux de valeur fort inégale, sinon les progrès accomplis, du moins ceux qu'on a tenté d'accomplir, spécialement en ce qui concerne les épidermomycoses intertrigineuses. C'est après la lecture que je viens d'en faire que je crois utile d'en écrire.

Je voudrais être bref et dire nettement ma façon de penser sur le sujet; et mes remarques auront pour seule valeur d'être faites par un homme qui a étudié le sujet depuis longtemps: une observation de vingt ans vaut quelque chose, puisque j'ai pendant ce laps de temps étudié beaucoup de faits analogues à ceux qu'on apporte devant nous. Or, je ne puis donner à ces faits la même interprétation que j'en vois donner autour de moi. C'est ce qui m'amène à intervenir dans le débat.

Pour éclaircir ce sujet complexe, il faut, là comme ailleurs, procéder du connu à l'inconnu, partir des régions claires pour pénétrer peu à peu les régions obscures et les éclairer à leur tour. Que savons-nous de plus certain sur ce sujet des intertrigos? Nous savons ou nous croyons savoir d'abord qu'il y a des intertrigos mycosiques et d'autres qui sont microbiens. Les uns et les autres ont pour caractéristique commune de se développer dans

les plis fermés : plis inguinaux, pli interfessier, plis interdigitaux des pieds, etc. Mais tandis que les intertrigos microbiens ont leur centre au fond même d'un pli et envahissent l'épiderme de part et d'autre, en feuillet de livre, nous savons que les intertrigos mycosiques débordent ce pli pour envahir les surfaces planes du voisinage et pour semer à distance des graines qui iront germer jusqu'en d'autres plis où le phénomène se répétera. Nous savons aussi que les épidermites microbiennes sont humides tandis que les épidermomycoses non infectées secondairement sont en général squameuses. Voilà les premières notions (très générales donc schématiques) qu'il ne faut jamais perdre de vue dans la question.

En somme il y a deux types morbides principaux intertrigineux, deux types en quelque manière opposés qu'il faut apprendre à distinguer objectivement et qu'il faut l'un et l'autre apprendre à étudier par les méthodes expérimentales.

..

Intertrigos microbiens. — Depuis plus de 15 ans, l'étude attentive et comparée des intertrigos simples nous a montré que l'intertrigo vulgaire, banal, n'est qu'un *impétigo* des plis naturels, c'est-à-dire une streptococcie épidermique exsudative, qu'il s'agisse de la commissure des lèvres, du pli rétro-auriculaire, du pli inguinal ou interfessier.

La lésion est érosive. La fonte de l'épiderme corné amène un suintement plus ou moins visible. Le suintement crée des croûtelles dont l'ablation renouvellera le suintement. La surface humide est recouverte d'une mince couche de fibrine étalée comme au pinceau et d'un gris teinté de lilas par transparence de la congestion sous-jacente. Enfin la lésion, en feuillet de livre, a le fond même du pli linéaire pour lieu anatomique, et d'un côté à l'autre les lésions se correspondent.

Si l'on veut comprendre ce qu'est l'intertrigo, il faut l'étudier au début et quand par exemple il s'agit des deux plis rétro-auriculaires, il faut choisir le dernier pris et le moins malade, c'est-à-dire étudier la lésion le plus près possible de son début.

Nos recherches sur l'impétigo, après celles de Leroux, de Griffon et Balzer, ont montré que l'impétigo vrai phlycténulaire est streptococcique. Ces recherches ne sont pas simples puisqu'il

faut procéder à cette étude au moyen de cultures anaérobies. Elles ont prouvé que l'impétigo streptococcique est d'abord une lésion sous-cornée procédant par décollement de la lame épidermique superficielle, qu'elle s'étend — même sur une région pileuse — sans infecter les follicules, et enfin qu'elle a une prédilection marquée pour les plis.

L'intertrigo microbien n'est qu'un impétigo des plis et cet impétigo comme tous les impétigos vrais est streptococcique. Or toute lésion streptococcique primitive s'infecte secondairement et les cultures faites par les moyens ordinaires ne montreront que les colonies d'impuretés de la surface alors que la culture anaérobie, en écartant celles-ci, montrera seule le streptocoque. De même l'étude anatomique montre que c'est le streptocoque qui a toujours commencé.

Ceci établi et quand on a bien en mains la série des opérations à faire pour se le démontrer tant qu'on voudra, on constate que nulle lésion cutanée streptococcique ne reste pure à moins d'avoir été inoculée sous un épiderme corné épais qui la protège des infections secondaires (phlyctène de la pulpe des doigts et du pouce en particulier) et qu'une fois ouverte, comme le sont tous les intertrigos, elle devient le support des infections secondaires les plus variées. On est donc exposé grandement si l'on pratique, dans l'intertrigo, des cultures aérobies avec des débris de surface, à prendre pour l'infection causale une infection secondaire comme l'opérateur quiensemencera sur tubes des prélèvements faits à la surface d'un fromage prendrait le *Penicillium* rencontré pour le ferment qui a fait le fromage. Notons d'ailleurs que, dans un cas donné, une infection secondaire et en particulier celle des levûres peut se multiplier si exclusivement que la culture (aérobie) en série peut redonner vingt fois de suite la même levûre imposant ainsi à l'esprit que c'est elle le parasite causal. Si l'on veut arriver à la vérité il faut dans de tels cas nettoyer très rigoureusement la lésion avec un alcool faiblement iodé (au centième) et attendre. On balayera ainsi les lésions et les infections secondaires, et, si on interrompt le traitement, on verra la lésion primitive se reproduire et elle sera streptococcique. De la même façon que si l'on veut comprendre le processus de formation du godet favique il suffit de nettoyer et de guérir à moitié un vieux favus squammeux et attendre la rénovation des godets miliaires comme Besnier l'a montré jadis admirablement.

Ne pas oublier que, dans l'intertrigo streptococcique, il est inutile d'espérer faire avec des cultures aérobies une démonstration qu'elles ne fourniront jamais et qu'on a pu faire ainsi sur l'impétigo streptococcique tout un volume (Unna et Schwenter-Traschler) sans avoir obtenu une seule culture du streptocoque qui en est la cause. Par conséquent, lorsqu'on veut se faire une opinion sur les intertrigos, la première technique à se mettre en mains est la technique des cultures anaérobies des impétigos, et sans l'apprentissage préalable de cette technique on court au devant des erreurs les plus grosses sans avoir aucun moyen de s'en rendre compte. D'ailleurs la culture doit être, là comme toujours, conjointe à l'examen microscopique direct des exsudats et à la biopsie, car on voit souvent dans l'intertrigo comme dans l'impétigo, la lésion faite par le streptocoque être sous-jacente aux lésions et aux infections secondaires, l'une quelconque de celles-ci pouvant prendre le pas sur les autres et les recouvrir uniformément.

Or dans beaucoup des récentes études du sujet je vois mal que les auteurs se soient rendu compte des difficultés du sujet et j'en vois beaucoup qui déclarent causale l'une quelconque des levûres qu'ils rencontreront à la surface d'un intertrigo, simplement parce qu'ils en auront obtenu deux ou trois cultures pures. En agir ainsi c'est vouloir obscurcir le sujet que l'on voudrait élucider.

..

Intertrigos mycosiques. — Reste la question des intertrigos mycosiques, elle fut éclairée par l'étude de l'*Eczéma marginatum* de Hebra.

Cette dermatose qui est pourtant issue du pli (du pli inguinal ordinairement) le dépasse très vite et évolue en surface beaucoup plus d'un côté du pli que de l'autre; à l'aîne par exemple elle descend sur la cuisse en y créant des lésions épidermiques sèches, polycircinées, marginées c'est-à-dire lisérées d'un contour rouge, au niveau duquel existent de micro-vésicules à peine visibles à l'œil nu. Hebra lui-même, après avoir donné de ce processus morbide une description restée sans pareille, avait décrit les lésions accessoires des espaces interdigitaux des pieds et des mains dont la lésion mère s'accompagne, lésions accessoires que notre génération dermatologique a rencontré de plus en plus fréquentes.

Ici, dans un sujet bien limité, dont l'étude ne demande que des techniques simples et bien fixées, il semble qu'on ne puisse guère désormais rencontrer des causes d'erreur analogues à celles auxquelles donne lieu l'intertrigo vrai streptococcique. Mais comme le précédent, ce sujet n'est pas si simple qu'il le paraît être.

Nous avons tous cru d'abord que l'*Eczema marginatum* de Hebra n'avait qu'un parasite causal (*Epidermophyton inguinale* (Sab.). Et cela est vrai dans ses formes typiques, ordinaires. Mais il s'en voit des formes cliniques de caractères aberrants dont le parasite causal n'est pas le même. Et surtout nous rencontrons désormais plusieurs intertrigos mycosiques des pieds, lésions autonomes qui ne procèdent pas d'une semblable lésion inguinale antérieure en date, et qui sont des épidermophyties nouvelles.

En dehors de l'*Epidermophyton inguinale*, dès à présent, nous connaissons sept autres espèces mycosiques différentes, capables de déterminer des intertrigomycoses, et non seulement aux pieds mais aux mains. La question se pose même d'incriminer l'action de parasites analogues dans toutes les anciennes hyperidroses uniformément (?) (Darier).

Or ici, comme dans l'intertrigo microbien, l'épiderme décortiqué est la proie facile de tous les microbes récoltés d'aventure et qui vont y pousser sans difficulté. Dans les cas simples, le microscope rencontrera donc aisément les rameaux mycéliens indiquant la nature mycosique de la lésion et on en obtiendra aisément la culture. C'est ce qui arrive dans le plus grand nombre des épidermophyties inguinales. Mais en d'autres cas, lorsqu'il s'agit d'intertrigophyties très humides et très souillées on pourra chercher le parasite pendant des heures avant de rencontrer une préparation probante, et la culture elle aussi ne sera pas devenue plus facile. Ici encore, on pourra ensemençer dix et quinze tubes à raison de quatre points d'inoculations par tube, et même à deux et trois reprises différentes, avant d'obtenir au milieu de vingt colonies d'impureté, prépondérantes, quelquefois toutes d'une même espèce, la culture rare du parasite vrai que l'on pourra donc méconnaître très facilement.

J'ai vu passer des journées à démontrer au microscope l'origine mycosique d'un cas que l'on aurait pu jusque là considérer comme dû aux levûres d'impureté dont on obtenait la culture

régulièrement. J'ai vu n'obtenir qu'après trois ou quatre essais infructueux, à la 30^e ou 40^e culture, celle du parasite causal qui était l'une des espèces désormais connues et classées. J'ai vu des malades de ce genre passer par deux ou trois dermatologistes différents, avec des étiquettes différentes, avant qu'on n'en put obtenir le diagnostic définitif par la culture.

Non seulement, dans de tels cas la culture est difficile mais aussi l'examen microscopique lui-même. Il s'agit d'épidermes cornés épais dont la seule couche profonde est infectée par le parasite. Surtout si l'on n'a pas l'habitude de ces recherches, si l'on ne sait pas quelle lamelle épidermique choisir pour l'examen, entre cent autres : si on ne sait pas attendre une ou deux heures qu'une lame cornée épidermique s'éclaircisse dans le bain potassique, on passera régulièrement à côté du diagnostic à faire. Combien il est plus facile de faire deux ou trois cultures, d'obtenir deux ou trois colonies de la même levûre et de la déclarer causale !

Il a été beaucoup question en ce sujet de *parasites mycéliens qui seraient des levûres*, mais une levûre dans le tissu où elle pullule garde sa forme de levûre, elle n'y donne pas lieu à des filaments. Ces prolongements mycéliens des levûres ne s'observent, à ma connaissance du moins, que sur des milieux artificiels. Y-a-t-il des faits différents, c'est possible. Mais tout au moins ce que je puis dire c'est que lorsque j'ai rencontré des filaments mycéliens dans une intertrigo-mycose j'en ai cultivé le parasite et que ce n'était pas une levûre. Sur tant de cas examinés je n'ai jamais rencontré d'« épidermophyties à levûres » ? Dans tous les cas où j'ai observé des filaments mycéliens j'ai pu obtenir la culture du parasite mycosique à travers les cultures de levûres souvent très nombreuses et importunes.

Il y a aussi des détails fournis par les auteurs et qui me semblent inattendus. Comment un auteur peut-il observer sur la même préparation des levûres et des filaments mycéliens. Ce n'est pas dans une préparation à la potasse puisque les levûres y seraient dissoutes. Evidemment de telles préparations colorées sont exécutables, mais celui qui connaît la difficulté de ne pas colorer en masse l'épiderme corné épais avec tous les parasites mycéliens qu'il contient, ce qui rend ceux-ci indiscernables, se rendra compte de mon étonnement. Je voudrais voir ces préparations.

En fait la plupart des auteurs se sont basés sur la seule cul-

ture pour affirmer la valeur causale d'une levûre rencontrée sur une peau malade, ce n'est vraiment pas assez. Rien n'est plus aisé à démontrer que la présence abondante d'une levûre à la surface d'une épidermophytie dont on obtiendra avec plus de soin et de peine la culture mycélienne plus rare et plus difficile que celle des levûres. C'est un fait qui est presque constant dans les mycoses interdigitales des pieds, c'est un fait qu'il faut donc savoir.

* *

J'insiste sur ce point que mon intention n'est pas d'épuiser le sujet mais de montrer les causes d'erreur qu'on rencontre en son étude. Je vois beaucoup d'auteurs qui l'abordent avec une direction d'esprit que je crois fâcheuse. Leur ambition paraît de découvrir des terres inconnues, une flore nouvelle. Est-ce qu'un bon esprit scientifique ne verrait pas les choses inversement ? Et chacun de ceux qui cherchent ne devrait-il pas avoir d'abord une parfaite connaissance de ce qu'on sait sur le sujet et des techniques qui l'ont établi. Visiblement ce n'est pas toujours le cas. Je vois à chaque instant apporter à mon laboratoire, comme choses précieuses, des cultures de moisissures ou de levûres banales que j'ai rencontrées cent fois et écartées du sujet parce qu'elles n'ont aucune valeur.

Est-ce à dire que je m'inscris en faux contre tout ce qui a été apporté de nouveau dans le sujet ? Je n'ai pas du tout cette idée là. Mais précisément pour voir ce qui est nouveau il faut savoir ce qui est connu. Et on ne peut nier qu'il y ait beaucoup de lacunes à ce sujet dans les travaux publiés. Je ne voudrais contrister personne mais quand on apporte en un sujet controversé des faits qu'on croit nouveaux, ils devraient être étudiés avec scrupule et ne pas mériter de reproches évidents.

J'ai vu la photographie de maints cas d'épidermophytie des pieds soi-disant causées par des levûres. Sur de tels cas j'aurais fait le pari immédiat de démontrer l'existence de l'*Epidermophyton inguinale* ou d'un parasite mycélien de la même catégorie. Il semble donc qu'il y aurait le plus grand intérêt, entre chefs de laboratoire, à s'adresser mutuellement les cas ambigus et à ne chercher des espèces nouvelles que dans les cas où il aurait été impossible d'abord et à tous, de trouver un parasite ancien, ayant un état civil établi et une valeur causale démontrée. Sans cela

nous marchons vers une confusion progressive qui n'aura plus aucun moyen d'être éclaircie. Car les archives dermatologiques de tous pays enregistreront indéfiniment et en série tous les travaux analogues et de nouveaux parasites hypothétiques...

Ecartons-nous le moins possible des règles pastoriennes, elles n'ont rien perdu de leur valeur. Assurons-nous avant d'attribuer une lésion épidermique à un parasite nouveau, qu'elle n'est pas causée par un parasite ancien qu'on n'a pas su voir, ou pas su cultiver. Ensuite et quand nous croyons avoir obtenu un parasite nouveau, assurons-nous par l'inoculation, de son rôle parasitaire, et faisons-lui reproduire la lésion qu'il a déterminée. Alors nous pourrions conclure.

En agir autrement est aller au devant de l'erreur.

DE L'EPITHÉLIOMA PAGETOÏDE

Par Mlle OLGA ELIASCHEFF

Chef de laboratoire à la Faculté de Médecine de Strasbourg.
(Clinique des maladies cutanées).

(Avec 5 figures dans le texte).

L'épithélioma pagetoïde, bien que n'étant pas très rare, est encore peu connu. Si l'on consulte la bibliographie française à ce sujet, c'est à peine si l'on y trouve quelques observations. M. Darier, qui lui a donné ce nom, ne fait de cette affection dans son précis de dermatologie qu'une courte mention. Dans la littérature anglaise et américaine nous trouvons des publications assez nombreuses sous le nom de « *ulcus rodens superficial* » ou « *d'épithéliome superficiel* » en distinction de l'*ulcus rodens* » tout court, dénomination réservée pour l'épithéliome de Jacob (de Dublin).

Nous nous croyons donc autorisée à donner une description plus détaillée.

Aspect clinique. — La lésion à son début se présente sous forme d'une tache rose-rouge très nettement circonscrite, bordée par un ourlet filiforme continu ou discontinu de 1 à 3 millimètres de hauteur, d'une teinte légèrement jaunâtre, brillante. Ce bourrelet est tellement constant dans cette forme d'épithélioma, qu'il est considéré par les auteurs américains et anglais comme pathognomonique. La tache, qui repose sur un derme atrophique, est parsemée de fines squames et de croûtelles. L'aspect normal de la peau disparaît au niveau de ces taches atrophiques, on voit par endroits de fines ramifications vasculaires et souvent de très bonne heure une légère pigmentation. La peau au pourtour de la lésion n'est ni épaissie, ni enflammée. Au palper on constate que la lésion est sous-tendue par une minime induration papyracée. Elle n'est pas douloureuse spontanément, à peine sensible au toucher, seulement tous les malades accusent déjà dès le début une sensation de prurit.

Le processus s'étend avec une lenteur extrême à sa périphérie,

c'est la forme la plus lente, la plus bénigne (s'il est permis d'appliquer ce mot à une tumeur maligne) des épithéliomes de la peau et qui reste le plus longtemps localement limitée. Après des années d'évolution la lésion grandit à peine. Par de légères irritations mécaniques, surtout le grattage, car cette lésion comme nous l'avons déjà mentionné, devient très rapidement prurigi-



Fig. 1. — Epithélioma pagetoïde basocellulaire, datant de 8 ans ; femme de 62 ans.

neuse, la couche cornée est soulevée, la surface devient érosive, il se forme des croûtes très adhérentes qui plongent à plusieurs millimètres de profondeur dans le derme et ne peuvent être détachées qu'avec une certaine force, en laissant une surface ou finement granuleuse, saignante, d'un rouge foncé, ou exulcéreuse. Ces croûtes se reproduisent incessamment. Mais toute la lésion est tellement superficielle qu'elle reste tout à fait mobile sur les plans profonds.

A son début et aussi dans son évolution, l'épithélioma pagetoïde peut emprunter la plupart des aspects cliniques des dermatoses squameuses, papulo-squameuses, croûteuses, atrophiques. Il peut ainsi être confondu avec :

1° Un placard d'eczéma, mais il se distingue nettement de cette

dermatose par sa persistance indéfinie, par l'absence de toute vésiculation et surtout par la netteté de son contour, la base finement infiltrée et la collerette épidermique qui forme la bordure.

2° Avec la kératose sénile : la teinte de cette dernière est d'un brun sale, la croûte sensiblement plus importante, plus épaisse et excessivement adhérente ; la lésion *s'atténue* vers les bords et enfin le bourrelet fait complètement défaut.



Fig. 2. — Epithélioma pagetoïde métatypique mixte de la région abdominale datant de 20 ans. Femme de 77 ans.

3° Avec le lupus érythémateux, mais dans celui-ci, il existe une hyperkératose très adhérente, d'un blanc sale ou plâtreux, une grande sensibilité des taches et il existe *toujours* au pourtour de la lésion un liseré érythémateux.

4° Avec le psoriasis : l'élément de celui-ci est typique. Après le grattage méthodique de Brocq on y voit la tache de bougie, la dernière pellicule décollable et le piqueté hémorragique, et on trouve très rarement une lésion unique.

5° Avec la syphilis tertiaire papulo-croûteuse dans un stade

assez avancé de l'épithélioma pagetoïde. Elle peut ressembler à ce dernier par sa circination, sa teinte, par la formation de papules couvertes de croûtes. Mais elle se distingue de l'épithélioma pagetoïde par sa profonde infiltration, qui affecte la peau dans son épaisseur, souvent dans toutes ses couches ; par le manque d'un bourrelet si caractéristique pour l'épithélioma pagetoïde et la persistance indéfinie de la dernière lésion. Les lésions spécifiques se résorbent spontanément en atrophiant les tissus dans un certain laps de temps, ou s'ulcèrent assez rapidement. En arrachant une croûte d'une lésion syphilitique tertiaire on voit une surface nécrotique, une perte de substance, une plaie couverte de débris gommeux et baignée de pus. En arrachant la croûte d'un épithélioma pagetoïde, il reste au contraire une surface finement granuleuse, érosive qui saigne facilement. Et enfin il existe dans la syphilis tertiaire très souvent une coexistence d'autres symptômes spécifiques non douteux.

La ressemblance la plus grande que l'épithélioma pagetoïde puisse offrir est avec la maladie de Paget et les taches atrophiques de la maladie de Bowen, deux affections qui rentrent dans le groupe des dyskératoses et avec lesquelles il partage non seulement l'aspect clinique et la longue durée, mais il présente aussi au cours de son développement histologiquement, comme nous l'avons montré dans une communication antérieure, quelques analogies avec le processus dyskératosique. Il est cliniquement impossible de faire un diagnostic différentiel formel entre le Bowen et l'épithélioma pagetoïde, si on fait abstraction du prurit, et le doute ne peut être dissipé que par la biopsie. Dans le stade cancéreux avancé la maladie de Bowen est remarquable par son extension rapide. Contrairement à l'épithélioma pagetoïde, basocellulaire elle peut s'accompagner d'une adénopathie, composée de ganglions petits, multiples et non conglomérés.

La maladie de Paget, à laquelle l'épithélioma pagetoïde ressemble cliniquement à un haut degré, se développe dans l'immense majorité des cas sur le mamelon et l'aréole du sein des femmes. On n'en a décrit qu'exceptionnellement quelques cas dans d'autres régions et aussi chez l'homme.

Siège. — La localisation la plus fréquente de cet épithélioma est la face (Darier, Dubreuilh, Fordyce, Graham Little, Sequeiera, Ketron, Simon) mais on le trouve et beaucoup de cas en sont décrits sur toutes les régions du corps tel le cou, la clavicule

(Eddowes, Ketron Mounts) (1), le dos, (Darier, Ketron), la poitrine (Gray, Ketron, Mounts, Martinotti) (1), le bras, l'avant-bras (Whitfield, Ketron, Mounts), l'abdomen (Gray, Eliascheff), région sacrée (Thibierge et Hufnagel), fesse (Mounts).

L'âge de prédilection est entre 40 et 60 ans. La lésion est dans la plupart des cas unique, mais les auteurs anglais et américains ont décrit des lésions multiples, allant même jusqu'à 12 dans un cas (Gray), disséminées sur la poitrine, l'abdomen et le dos, toutes du même aspect clinique.

Dans cette forme d'épithéliome on n'a jamais observé une généralisation, mais Eddowes note une destruction de la région atteinte après une très longue durée (21 ans) et Simon une ulcé-

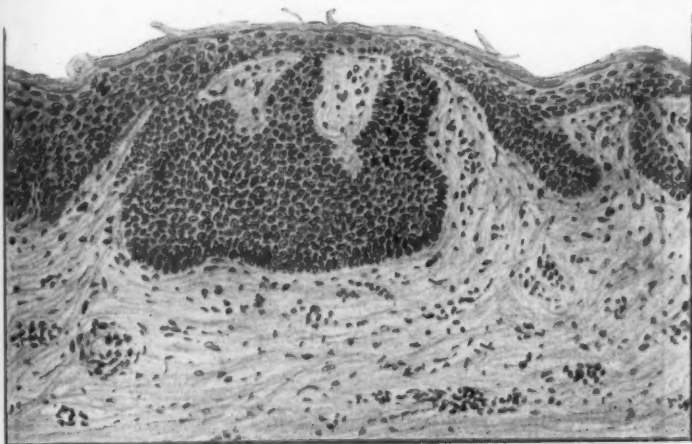


Fig. 3. — Epithélioma pagetoïde basocellulaire, se rapportant à la malade de la fig. 2 (biopsie).

ration assez profonde après 10 ans de durée. Dans notre cas personnel nous n'avons trouvé qu'histologiquement une ulcération après une durée de 20 ans. Ordinairement l'ulcération est très rare, le plus souvent on trouve, même après des années

(1) Dans la publication de Mounts et dans le premier des 3 cas de Martinotti il s'agissait pour ces auteurs de la maladie de Bowen, mais cela ne nous paraît pas démontré. De la description histologique et des dessins reproduits nous trouvons une preuve, qu'il s'agit d'épithéliomes pagetoïdes basocellulaires.

d'évolution, sur toute l'étendue de la lésion l'épiderme conservé, quoique très aminci.

L'épithéliome pagetoïde a été considéré jusqu'à présent comme une forme classique des épithéliomes basocellulaires.

Nous avons eu l'occasion d'apporter un cas de cette affection au Congrès des dermatologistes et syphiligraphes de langue française (1922) et nous avons pu montrer qu'il existe sous la forme clinique typique d'un épithélioma pagetoïde, histologiquement un épithéliome mixte, c'est-à-dire baso et spinocellulaire, forme dont

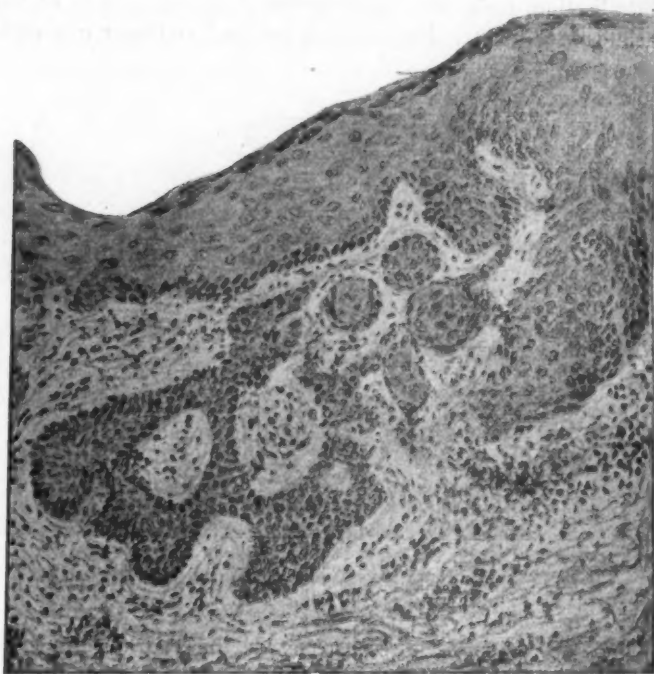


Fig. 4. — Epithélioma pagetoïde métatypique mixte
(Pièce opératoire de la malade fig. 2).

la fréquence du reste paraît de plus en plus grande, depuis qu'on sait mieux les reconnaître et le type anatomique d'une tumeur ne reste pas non plus toujours constant au cours du développement ultérieur de celle-ci.

Nous ne répéterons pas ici l'observation de notre cas publié ailleurs, mais « comme les classifications fondées sur l'histologie sont devenues en pratique d'une capitale importance pour le diagnostic, le pronostic et le traitement » (Favre) nous nous permettons d'apporter ici l'examen histologique détaillé de la tumeur observée par nous, vu que sa structure diffère de celle publiées avant nous.

Etude histologique. — Une biopsie assez large dans un endroit de la lésion nous montra un épithéliome baso-cellulaire typique, néanmoins la lésion a été enlevée chirurgicalement et coupée en série pour un examen complet.

On constate sur les coupes correspondant au commencement de la lésion jusqu'au milieu que l'épiderme hyperkératosique est partout conservé quoique dans plusieurs endroits très atrophié. Il est surtout dans un point au-dessus de la tumeur si mince qu'il n'est composé que d'une seule rangée de cellules allongées, sans noyaux et d'une rangée de cellules avec kératohyaline. La configuration normale de l'épiderme n'est pas partout conservée : au lieu d'une ligne ondulée nous trouvons par places entre l'épiderme et le chorion une ligne irrégulière, formée par une prolifération des bourgeons dans la profondeur.

Plusieurs cellules de la couche basale, qui est dans une grande partie de son étendue formée par des cellules en palissade, et de la couche malpighienne jusqu'au *stratum granulosum*, présentent des altérations décrites par Judalewitsch et Darier dans les naevo-carcinomes, par Darier dans la dyskératose de Bowen et par Kreibich dans la maladie de Paget. Ces lésions décrites par nous dans cette forme d'épithéliomes, qu'on rencontre aussi dans les épithéliomes pavimenteux typiques, donnent de même que l'aspect clinique à la dénomination « épithéliome pagetoïde » toute sa valeur. Certaines cellules sont gonflées, distendues dans une cavité claire, ont un protoplasma plus clair, leur noyau subit une déformation : il est irrégulier et plus fortement colorable que les autres noyaux. Ce sont ces cellules qui donnent à cet épithéliome même histologiquement une ressemblance avec la dyskératose de Paget.

De la couche épithéliale semblent se détacher des travées cellulaires qui se ramifient et s'anastomosent en tous sens. C'est ici qu'on voit en se dirigeant vers la profondeur apparaître des boyaux néoplasiques nets se présentant sous forme de nombreux

cylindres épithéliaux, constitués par des cellules atypiques, toutes pareilles et tassées, c'est-à-dire cellules qui conservent le type basilaire. Les cellules centrales sont fusiformes et s'entrecroisent en tourbillons avec nombreuses mitoses. Sur un point des coupes ces boyaux s'anastomosent en réseaux et forment des

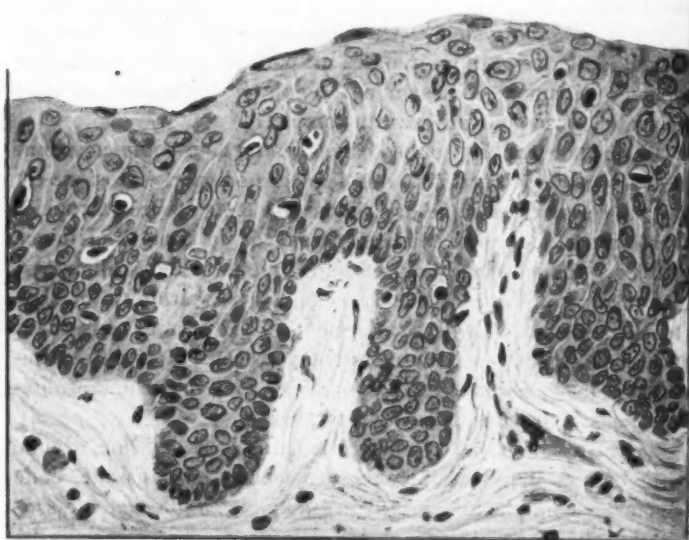


Fig. 5. — Cellules dyskératosiques dans l'épithélioma pagetoïde.

corps ovoïdes, le tissu conjonctif qui y est inclus et qui les entoure montre une métachromasie très prononcée à la coloration au bleu polychrome d'Unna. Il s'agit donc dans cet endroit d'une ébauche de cylindrome.

Le corps papillaire jusqu'au derme moyen est le siège d'une réaction inflammatoire : des foyers d'infiltrats sont disposés en bandes ou en amas très denses dans les travées du stroma. Cette infiltration est composée en plus grande partie de plasmocytes et de très peu de leucocytes. Mélangé à ces plasmocytes on voit une grande quantité de mastzellen, plus nombreuses encore dans les endroits où les plasmocytes sont en moins grand nombre.

Sur un point, au-dessous de l'épiderme qui contient des cellules dyskératosiques mentionnées ci-dessus en assez grand

nombre, se trouve un véritable plasmome en bande, formant bordure au-dessous de cet épiderme altéré. Les îlots de la tumeur ne dépassent pas en profondeur nulle part le derme moyen, dans la plus grande partie des préparations la tumeur entame seulement le derme superficiel. Les follicules pileux avec leurs glandes sébacées et les glandes sudoripares sont très bien conservés.

Ce tableau histologique est pareil dans toutes les préparations qui ne dépassent pas le milieu de la lésion. Mais ici la tumeur se présente sous un autre aspect : tandis que la structure d'épithéliome basocellulaire est conservée d'un côté de la pièce, on voit en se dirigeant vers le centre une prolifération de la couche épineuse. Entre les boyaux composés purement de cellules rappelant la basale avec de nombreuses mitoses, on trouve dans un amas de plasmocytes des cellules soit isolées, soit formant de tous petits lobes qui ressemblent aux cellules épineuses. Plus vers le milieu encore on trouve à côté d'un bourgeon d'épithéliome basocellulaire, même presque en contact avec lui, des lobes isolés ou en relation avec l'épiderme, composés de cellules épineuses et dont on distingue encore très bien les filaments d'union et qui sont en partie entourées à leur périphérie par des cellules qui correspondent aux cellules basales. Les cellules centrales de ces lobes sont colorées vivement en rose par l'éosine-orange. Nulle part on ne trouve de globes cornés.

Tandis que sur les coupes précédentes l'épiderme est conservé dans son ensemble et l'infiltration de la tumeur relativement superficielle, nous constatons dans une série de coupes suivantes des ulcérations et des boyaux néoplasiques qui occupent presque la totalité du derme. L'infiltrat composé aussi en plus grande partie de plasmocytes, excepté dans les endroits ulcérés, accompagne et entoure complètement par places la tumeur et descend en profondeur formant des amas et manchons au pourtour des vaisseaux. Dans deux endroits l'épiderme a complètement disparu ; sous une croûte épaisse on voit une ulcération bordée par la tumeur non ulcérée. Cette ulcération contient des restes de cellules épidermiques et conjonctives, des débris de cellules migratrices, des globules rouges et des masses nécrotiques.

Vers la fin de la lésion la tumeur diminue, il ne reste que quelques travées de cellules anastomosées non différenciées très minces et formées de deux, parfois d'une seule rangée de cellules

très riches en pigment. Dans cet endroit le corps papillaire contient des cellules bourrées de pigment et dont le noyau n'est pas perceptible, il s'agit de chromatophores. Nulle part nous n'avons rencontré ni de cellules nœviques, ni de thèques.

Thérapeutique. — Le traitement de l'épithélioma pagetoïde est justiciable de la radiothérapie, s'il s'agit du type basocellulaire, mais en cas d'un épithélioma à structure mixte, l'ablation chirurgicale des lésions limitées, facile et rapide, représentera toujours, quand elle est acceptée, le traitement de choix. Les nouvelles méthodes appliquées actuellement en radiothérapie seront peut-être de nature à modifier ce point de vue.

Un mot sur l'origine de cette forme d'épithéliomes. Darier avait avancé comme très probable l'origine nœvique des maladies de Paget et de Bowen. Kreibich va même si loin qu'il considère l'aréole autour du mamelon comme un nœvus pigmentaire dans le plus large sens de ce mot et veut expliquer ainsi l'origine nœvique de la maladie de Paget. Adamson, Beatty Wallace et Graham Little admettent la même origine pour l'*ulcus rodens* de Jacob. Dubreuilh dit qu'un nœvus peut quelquefois être le point de départ d'un épithélioma superficiel.

Nous avons trouvé dans notre cas d'épithélioma pagetoïde des altérations cellulaires si voisines de celles qu'on rencontre dans les nœvi cellulaires, dans les nœvocarcinomes, dans les maladies de Paget et de Bowen, qu'on peut penser qu'elles sont de même nature nœvique. En plus nous étions frappée dans notre coupe par la présence de tant de chromatophores dans le derme et on a eu l'impression qu'il pouvait s'agir d'une tache pigmentaire sur laquelle s'était développé cet épithéliome, mais nous ne pouvons apporter aucune preuve qui pourrait confirmer cette impression.

Conclusion. — De la description clinique, que nous venons de faire de l'épithélioma pagetoïde, il ressort que les lésions cutanées qui caractérisent cette affection, ressemblent aux lésions dues à des dermatoses différentes, telles l'eczéma, la kératose sénile, le lupus érythémateux, le psoriasis, la syphilis tertiaire papulo-croûteuse, les maladies de Paget et de Bowen. Il est tout de même possible de faire, en se basant sur les lésions typiques de chacune de ces dermatoses, un diagnostic différentiel. Mais il est impossible de faire cliniquement un diagnostic différentiel formel entre la maladie de Bowen et l'épithéliome pagetoïde, les deux maladies se ressemblent trop dans leurs traits essentiels en

ce qui regarde leur aspect clinique et l'évolution. L'analyse histologique et l'allure clinique combinées sont les seules bases sûres sur lesquelles il faut compter pour se faire une certitude de la nature de ces tumeurs.

BIBLIOGRAPHIE

- ADAMSON. — Ulc. rod. *The Lancet*, 1914, p. 810.
 BEATTY WALLACE. — Rod. Ul. The Dub., *Jour. of Med.*, 1918, p. 329.
 BOWEN. — Precanc. derm. A Study of two cas. of chron. atypic. epith. prolif. *Journ. of Cut. Dis.*, 1912.
 BOWEN. — *Journ. of cut. D.*, 1915, Precanc. derm.
 BOWEN. — *Arch. of Derm. and Syph*, 1920, p. 23.
 DARIER. — Des Nævocarc., *Bull. de l'Ass. fr., du cancer*, 1913.
 DARIER. — La dermat. préc. de Bowen, *Annales de Derm. et Syph.*, 1914, p. 449.
 DARIER. — Le cancer des Dyskératoses, *Bull. de l'Ass. fr. pour l'étude du cancer*, 1920, p. 169.
 DARIER. — Le cancer de la Dermat. préc. de Bowen, *Annales de Derm. et Syph.*, 1920, p. 49.
 DARIER. — *Précis de Dermat.*, 1918.
 DARIER. — Sur une affect. précanc. réc décrite, la dermat. de Bowen, *Bull. de l'Acad. de Méd.*, 1920, p. 464.
 DUBREUILH et AUCHÉ. — De l'ulc. rod., *Annales de Derm. et Syph.*, 1901, p. 705.
 EDDOWES. — Ulc. Rod. superf. The Dermat. Soc. of Gr. Brit. and Ireland, 1905, compte rend dans le *Br. Journ. of cut. Dis.*, 1906, p. 44.
 ELIASCHEFF. — Un cas d'épith. paget. de la région abdominale, *Congrès des Derm. et Syph. de langue fr.*, 1922, juin.
 FAVRE. — Dermatologie dans le *Traité de Path. méd.* (Sergent), 1923.
 FORDYCE. — The Pathol. of Malig. Epith. Growths, *Journ. of Amer. Med. Ass.*, 1910, p. 1624.
 GRAHAM LITTLE. — Ulc. Rod. *Br. Journ. of Derm.*, 1915, mai.
 GRAHAM LITTLE. — Mult. rad. ul. as ep. ad cystic., *Royal Soc. of Med.*, 1914, novembre 1919.
 GRAHAM LITTLE. — A case of cyst. rod. ul. sup of the ear and cheek, *Royal Soc. of M.*, 1917.
 GRAHAM LITTLE. — Case of superf. Card. like Rod. Ul., *Proced. of the R. S., Sec. of Derm.*, 1920.
 GRAY. — Case of general. Rod. Ul., *Proc. of R. S. of Med.*, Vol. XIII, 1920, p. 690.
 GRAY. — Case of Mult. Rod. ul., *Proc. of R. S. of Med.*, Vol. XIII, 1920.
 JESSNER. — Die Bowensche Krankheit, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, 1921, Bd. CXXXIV, p. 361.
 JUDALEWITSCH. — Zur Histogenese d. weichen Nævi, *Arch. f. Derm. u. Syph.*, Bd. LVIII, 1911, p. 15.
 KETRON. — Unus. forms of Superf. Epith. of the Skin, *The Journ. of Cut. Dis.*, vol. XXXVII, 1^{er} janv. 1919, p. 21.
 KREIBICH. — Ueber Nævus carcinom, *Arch. für Derm. u. Syph.*, 1921, Vol. CXXX, p. 542.

- MARTINOTTI. — Sulla dermat. precancer. di Bowen, *Giorn. ital. delle Mal. Ven. e della Pelle*, 1922, Fasc. II, p. 182.
- MOUNT. — The Bowen type of Epith., *Arch. of Derm. and Syph.*, 1921, Vol. IV, page 769.
- SEMON. — Case of Superf. Epith., *Proc. of the R. S. of Med.*, Sect. of Derm., 1919, p. 38.
- SEQUEIRA. — Rod. Ul. sup. P. S. of Lond., *Soc. of Derm.*, 1921, p. 15.
- SEQUEIRA. — Mult. carc. of the skin: Pracenc. Derm. of Bowen Brit., *Journ. of Derm.*, 1921, p. 173.
- THIBIERGE et HUFNAGER. — Epith. en nappe de la rég. sacrée simul. la mal. de Paget, *Bull. S. fr. de Derm. et Syph.*, 1921, p. 322.
- WHITFIELD. — *Soc. intell. the dermat. Soc. of London*, 1906, p. 254.
-

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE CYTOLOGIQUE DU SYPHILOME

Par Ch. LAURENTIER, chef de clinique
(Travail de la clinique de l'Université de Toulouse (Prof. Audry)).

(Avec 9 figures dans le texte).

INTRODUCTION

Les processus histopathologiques de la syphilis ont fait l'objet de nombreux travaux; cependant si l'ancienne conception du syphilome de Virchow s'est sensiblement modifiée, l'étude des infiltrats cellulaires syphilitiques a fait peu de progrès et la cytologie même de ces infiltrats reste encore mal précisée.

La formule de « l'infiltrat embryonnaire » (Cornil et Rauvier), le terme de « plasmome » (de Unna) synthétisent les conceptions anciennes, du moins celles de la sclérose initiale, que Darier (Fournier) considère à son tour comme « formée d'une trame dermique remplie de quelques cellules épithélioïdes, de nombreuses cellules embryonnaires et très rarement de cellules géantes; cependant contre Unna, Neisser et ses élèves affirment l'origine lymphocytaire des cellules d'infiltration; Audry « est tout disposé à admettre qu'on y compte plus de lymphocytes que l'on n'a cru..., que la structure intime de l'infiltrat de la sclérose initiale varie notablement avec l'âge de la lésion ». Mauriac avait signalé « la présence de grosses cellules lymphatiques » et Nanta conclut dans son travail paru dans ce journal en (décembre 1915) que « la prolifération lymphoïde du chancre est beaucoup plus riche qu'on ne paraît le croire sur la foi des auteurs classiques; il établit le premier la formule cytologique de la sclérose initiale.

C'est sur les indications mêmes de M. le Prof. Nanta, et guidé par ses conseils que nous avons entrepris cette étude du syphilome: ayant pratiqué une biopsie sur 8 malades présentant des syphilides tertiaires nous avons étudié ces lésions sur frottis et

sur coupes (May, Grünwald, Giemsa) ; nos observations portent sur des malades dont le diagnostic clinique de syphilis a été confirmé par la sérologie, l'examen biopsique et le traitement.

I

MACROPHAGE ET SYPHILOME GOMMEUX. LE SYPHILOME
N'EST PAS UN PLASMOME

Il résulte de nos examens que dans la syphilis tertiaire, comme dans la sclérose initiale, le pourcentage des « plasmocytes » est relativement faible ; en outre, si divers types lymphocytaires sont représentés nous n'avons plus ici une majorité de lymphocytes typiques ; ce sont les gros éléments mononucléés (monocytes normaux ou atypiques) qui donnent un caractère vraiment particulier à la formule leucocytaire ; certains d'entre eux, par leur nombre, leur évolution et leur activité physiologique ont retenu notre attention : « les macrophages » ; ces « éléments lympho-conjonctifs » si bien étudiés par Dominici (1), Metchnikoff, Lacapère (2), etc., présentent dans la syphilis tertiaire leur complète évolution ; on peut les considérer comme de simples types évolutifs de la cellule conjonctive ; c'est dire que les métaplasies de la cellule conjonctive paraissent constituer les grands traits de la formule lymphocytaire. Cela n'est d'ailleurs pas pour nous étonner ; le chancre lui-même n'est-il pas une sclérose initiale ? La syphilis tertiaire n'est aussi au point de vue histopatho-



Fig. 1. — Cellule souche.



Fig. 2. — Macrophages en activité.



logique qu'une inflammation banale, une sclérose qui se précise, où l'infiltrat leucocytaire du début se différencie de plus en plus vers cet élément conjonctif spécial, giganto-phagocytaire « le macrophage ». C'est peut-être aux dépens de ces éléments qui se

(1) DOMINICI. Polynucléaires et Macrophages, *Archives de médecine expérimentale et d'anatomie pathologique*, 1902.

(2) LACAPÈRE. *Thèse Paris*, 1902 (Le Macrophage).

développent (métaplasie épithélioïde de Dominici) les cellules géantes du syphilome pseudo-tuberculeux ?



Fig. 3. — Clasmatocyte. Fig. 4. — Clasmatocyte.

Mais, s'il convient de voir dans la métaplasie de la « cellule lympho-conjonctive » le caractère cytologique dominant de la syphilis tertiaire, il y a lieu de se demander pourquoi les divers auteurs ont décrit le syphilome comme un infiltrat de cellules plasmatiques ? Depuis Unna le terme de « plasmome » figure dans la plupart des livres ? Or nous venons de voir que d'après le travail de M. Nanta et d'après nos pourcentages, les plasmazellen sont relativement rares dans l'infiltrat syphilitique. La formule de Unna ne peut plus être conservée car les travaux récents donnent un sens beaucoup moins large au terme de « plasmazelle ».

C'est, dit Martinotti (1), par l'oubli de caractères cytologiques fondamentaux, par des techniques impropres et aussi par des idées préconçues cherchant à faire prévaloir des conceptions



Fig. 5. — a et b = Plasmaz. lymphoblastiques ; c = Plasmaz. sphénoblastiques.

personnelles qu'on a groupé sous le terme de plasmazelle des éléments disparates (types de transition, types dégénérés) ; c'est ainsi que :

a) Les plasmazellen atrophiques de Unna ne sont pour la plupart que des lymphocytes communs ou des fibroblastes (fibroblastes hyperbasophiles de Pappenheim) ;

(1) MARTINOTTI. Le Plasmazelle, *Giornale italiano delle malattie veneree* 1910.

b) Les formes pathologiques de Krompecher et de Maximow ne sont que des cellules dégénérées, ainsi que celles décrites par Waldeyer ;

c) Les plasmazellen de Sherrington et Ballance, celles (au sens large du mot) de Pappenheim ne sont que des cellules rondes du tissu enflammé ».



Fig. 6. — Petites Plasmazellen lymphocytaires.

Nous saisissons maintenant pourquoi, attribuant au terme de plasmazelle, sa signification actuelle, nous ne constatons qu'une quantité relativement faible de ces éléments, c'est que le syphilome n'est pas un plasmome, un infiltrat de cellules plasmatiques, comme le confirmait Unna ; peut-être, comme le fait remarquer Nanta, vaudrait-il mieux revenir à la formule de Cornil et Rauvier, qui comprenait les cellules d'infiltration comme des éléments *embryonnaires*, c'est-à-dire indifférents, aptes à évoluer dans des directions diverses.

Voici du reste sous forme de tableau le résumé de nos observations que nous avons fait précéder des chiffres antérieurement donnés par M. Nanta (*loc. cit.*).

TABLEAU DES NUMÉRATIONS
(Pourcentage des éléments lymphocytaires)

Le chiffre moyen de ces pourcentages faits dans neuf cas est de :

	Petits lymphocytes	Moyens monos	Plasmazellen	Mastzellen	Macrophages	Cellules souches grands lymphocytes
Nanta (cytologie du chancre induré) . .	47	6	4	»	»	6
Laurentier (cytologie du syphilome dans syphilis tert.).	40	20	3	1	22	10

II

VASCULARITE ET SYPHILOME
(LA SYPHILIS N'EST PAS UNE ÉPITHÉLIOSE)

Il faut se demander maintenant si les diverses cellules qui participent au processus de défense tirent leur origine du tissu conjonctif et quelle est la part qui revient dans cette lutte à l'endothélium vasculaire et aux éléments sanguins. Les vaisseaux, en effet, sont lésés d'emblée par le spirochète et cette vascularite initiale ne fait que se préciser par la suite. « Du chancre à la gomme la syphilis est une, histologiquement » (Audry). L'examen histologique des biopsies faites sur nos malades nous a permis de vérifier à tout instant le bien fondé de cette assertion. « Les lésions de la tunique interne, dit Darier, plus marquées dans les artères que dans les veines consistent en une tuméfaction et une prolifération de cellules endothéliales avec production sous-endothéliale d'un tissu formé de fines lamelles et d'abondantes cellules étoilées.

Ces cellules endothéliales, nous les avons étudiées sur nos coupes et plus spécialement au voisinage des capillaires; nous avons, presque toujours, pu constater dans les infiltrats centrés par un capillaire, que ce dernier présentait dans sa cavité des cellules analogues à celles qui constituent sa paroi. Dans les gros vaisseaux surtout, entre la tunique moyenne et la tunique interne, l'infiltrat est constitué le plus souvent de cellules ne se distinguant en rien de celles qui limitent la paroi interne du vaisseau. En d'autres termes *dans la syphilis, l'exfoliation des endothéliums vasculaires paraît jouer un rôle important dans la production des infiltrats*; nous retrouvons ces cellules endothéliales sur nos frottis, soit sous leur forme initiale, soit sous leur forme évolutive, macrophagique, soit enfin à l'état de type indifférencié de moyen mononucléaire.

Cette exfoliation de l'endothélium vasculaire a d'ailleurs été signalé par Coën, Börst, Patella, etc., dans les conditions les plus variées : traumatiques, infectieuses et toxiques. Sans insister davantage, constatons simplement qu'un processus histopathologique de même ordre paraît exister dans le syphilome; aussi sommes-nous persuadés que dans l'endartérite les cellules endothéliales desquamées ont des liens étroits de parenté avec les

cellules étoilées signalées par Darier dans la couche sous-endothéliale du vaisseau. Ces cellules ne représentent qu'un mode évolutif de la cellule endothéliale et se rattachent aux autres cellules conjonctives constituant l'infiltrat périvasculaire. D'ailleurs, dit Branca, « il y a équivalence parfaite de la cellule endothé-



Fig. 7. — Cellules endothéliales.

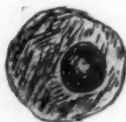


Fig. 8.
Cellule endothéliale
macrophagique.

liale et de la cellule conjonctive; ces deux éléments sont inter-transformables; la cellule endothéliale est une cellule conjonctive modifiée ».

Donc, semble-t-il dans le syphilome tertiaire, et dans le syphilome en général, les métaplasies de la cellule conjonctive paraissent dominer le problème de l'histopathologie syphilitique. Nous

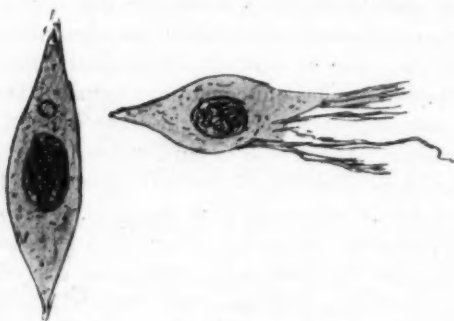


Fig. 9.

savons d'ailleurs que ces cellules conjonctives présentent, du fait de leur évolution et de leur différenciation, un grand nombre de types cellulaires : d'où leur nom de polyédocytes (Darier) ou de polyblastés (Maximoff). L'élément conjonctif, dit Dominici (1),

(1) Cité par RURENS DUVAL. Cytologie des inflammations cutanées, *Thèse Paris*, 1908.

tantôt fixé, tantôt mobile, est destiné à parcourir une série de transformations réversibles dont le cycle est peut être illimité, si l'on admet avec Grawitz que les cellules fixes les plus atrophiées sont des cellules dormantes que les irritations les plus diverses peuvent tirer de leur léthargie.

Quoi qu'il en soit la réaction des tissus au virus du spirochète est le plus souvent apparue comme une réaction conjonctive. Qu'on examine un chancre, une papule ou un syphilome tertiaire; que le siège du processus soit cutané, articulaire ou splanchnique, les constatations sont identiques. La syphilis, dit Salmon « maladie du derme, du tissu cellulaire et des vaisseaux n'est pas une maladie de l'épiderme. La vérole ne peut être rapprochée de la petite vérole, de la vaccine, de la clavelée, comme l'ont fait certains auteurs, Bosc en particulier; la cellule épithéliale demeure inerte, passive dans le processus syphilitique ».

Tout en acceptant d'une façon générale les conclusions de Salmon nous faisons cependant de sérieuses réserves sur « l'inertie » de la cellule épithéliale au cours du processus syphilitique; mais nous pouvons admettre toutefois que ces lésions épithéliales doivent être considérées comme secondaires. La cellule épithéliale prend cependant, dans quelques cas, une part plus grande au processus histopathologique, parce que chaque inflammation est « la réaction déterminée par une irritation particulière et que les diverses cellules ne sont pas également sensibles aux divers irritants ». C'est ainsi que dans la pneumonie blanche, lésion syphilitique la mieux caractérisée du poumon fœtal, les cavités alvéolaires sont comblées par des cellules épithéliales, oblitérées à tel point que l'examen microscopique de la lésion n'est pas sans rappeler (Ch. Robin et Lorain) l'épithélioma du poumon.

III

ORIGINE HISTIOÏDE DU SYPHILOME (SYPHILIS ET FORMULE SANGUINE)

Nous venons d'étudier rapidement la réaction du tissu conjonctif et de l'endothélium vasculaire au spirochète. Voyons maintenant quelle est la part que prend le sang lui-même à la formation des infiltrats; il faudrait de plus longues études pour préciser ce point intéressant, touchant de si près à la constitution

du syphilome. Contentons-nous pour le moment de mentionner ce qui nous a frappé au cours de nos observations.

Si les éléments sanguins participent en nombre à la formation du syphilome; nous devrions trouver sur nos étalements une formule sanguine modifiée (du moins en ce qui concerne les éléments blancs); les variations de cette formule porteraient soit sur le nombre des leucocytes soit sur leur morphologie. De nombreux auteurs se sont occupés de la question et leurs résultats sont contradictoires. A la période tertiaire, que nous avons en vue, la formule sanguine est souvent à peu près normale, du moins dans nos observations. Virchow et Neumann ont signalé la mononucléose; Cabot, la lymphocytose avec myélocytose; Jaweni et Radaoli, la polynucléose; Watabiki de l'éosinophilie, de la myélocytose et une augmentation de polynucléaires basophiles..., etc. (1). Comment interpréter ces divergences? Chaque individu réagit-il au tréponème de façon différente? Chez un même individu la formule sanguine subit-elle d'un moment à l'autre des modifications sensibles? C'est possible.

De plus le taux des mononucléaires anormaux varierait après le troisième mois de la syphilis de 0 à 1,50/0; nous sommes bien loin du chiffre figurant sur notre tableau; où donc et comment ont pris naissance les éléments en surnombre (100/0 de cellules souches)?

Si ces éléments atypiques sont charriés dans le sang, si la formule hématologique de la vérole traduit les réactions des organes hématopoïétiques, nous devrions retrouver ces éléments sur nos lames et les hématologistes nous auraient donné depuis longtemps la formule sanguine de la syphilis. Or il n'en est rien.

Alors que le frottis d'une papule syphilitique révèle des éléments lymphocytaires très atypiques, l'examen de la lame de sang pris au même moment chez le même malade montre le plus souvent une formule leucocytaire normale.

Si les éléments blancs du sang prennent part à la lutte, il nous faut donc admettre que c'est au sein même du tissu conjonctif que ces éléments évoluent vers les formes atypiques.

Dans la constitution du syphilome, les éléments blancs venus des organes hématopoïétiques ne doivent être considérés que comme des leucocytes de renfort venant remplacer les cellules

(1) In J. RÉQUIN. *Th. Paris*, 1921.

lympho-conjonctives épuisées ou déjà détruites; en effet au dire de Pappenheim (1) « il ne se forme de lymphocytomes locaux extravasés qu'autour des agents lymphotactiques qui produisent les granulomatoses chroniques (syphilis, tuberculose, lèpre, actinomycose). Ces agents ont tous pour caractère commun de posséder une gaine cireuse lipoïde, toxique. Les lymphocytes sont donc attirés par les lipoïdes et excités à la lipolyse ». En fait, le milieu où ils exercent leur activité n'est pas le sang, mais le tissu conjonctif. « Le sang représente la route qu'ils suivent et qui les mène au point où se fixera leur travail physiologique (Policard) » et peut-être la mononucléose que l'on rencontre parfois dans la formule sanguine des syphilitiques répond-elle à la mobilisation de ces éléments; ces derniers augmentent d'ailleurs de nombre pendant la digestion des graisses, des hydrates de carbone et lors de toute irritation de l'appareil lymphatique.

Il ne faut donc pas s'étonner de voir varier les formules (souvent d'une manière considérable) avec les divers auteurs, et ces variations mêmes suffisent à montrer combien sont peu précises les indications que pourra fournir à la clinique l'examen des frottis de sang. La formule hématologique de la syphilis variable d'un individu à l'autre, d'un instant à l'autre, suivant sans doute : « le moment biologique » du malade traduit peut-être les phases diverses de cette « allergie » dont on parle tant à cette heure.

En résumé, cette formule parfois normale, souvent peu significative, évolue peut-être vers le type de « mononucléose » (Virchow et Neumann) ou de « lymphocytose » quand les éléments lympho-conjonctifs faiblissent; vers la « myélocytose » ou le type leucémique (Fournier, Nanta) (2) quand les organes hématopoïétiques eux-mêmes accusent leur souffrance.

Peut-être aussi, convient-il d'être plus modeste et de se demander si ces formules traduisent alors un processus vraiment spécifique, une atteinte syphilitique de ces organes? « La vérole est un branle-bas dans l'économie, un branle-bas susceptible d'exciter tous les vices organiques, d'éveiller toutes les diathèses en puissance; aussi devient-elle souvent le point de départ de phénomènes ou d'accidents qui comme nature lui sont absolument étrangers » (Ricord).

(1) In GILBERT et WEINBERG. *Traité du sang*, tome I.

(2) FOURNIER. *Traité de la Syphilis*. NANTA. *Étude des lymphodermies et des myélocodermies*. Th. Toulouse, 1912. MAJEREZAK. *De la lymphadémie chez les syphilitiques*. Th. Paris, 1902.

IV

SYPHILOME ET BIOPSIE

Dans les chapitres précédents, nous avons étudié en détail la formule cytologique du syphilome ; nous y avons reconnu *une réaction conjonctive sous forme d'éléments mononucléés de types divers* (lymphocytes, macrophages, plasmazellen, etc.).

Cette formule nous éloigne de la notion classique du « plasmome ». Telle qu'elle est, appartient-elle en propre à la syphilis ? ou bien la retrouve-t-on dans d'autres affections ? C'est ce que nous allons essayer rapidement de préciser, en nous appuyant sur les travaux antérieurs et sur les constatations personnelles.

Unna, introduisit le terme et la notion de plasmome, mais il établit également que ces cellules plasmatiques se rencontraient dans d'autres lésions : tuberculose (lupus), lèpre, actinomycose, morve. Le diagnostic histologique pouvait cependant se faire sur la disposition architecturale des lésions. Dans quelques cas pourtant, il était bien difficile de reconnaître la syphilis de la tuberculose.

Darier, traitant de l'anatomie pathologique générale des lésions tertiaires, écrit : « les cellules constitutives du granulome syphilitiques, cellules que je viens de désigner sous les termes vagues de cellules rondes ou de cellules jeunes, n'appartiennent pas toutes au même type. Depuis longtemps on avait remarqué qu'en dehors des petites cellules embryonnaires ou lymphoïdes qui sont en grande majorité, on trouve habituellement un certain nombre d'éléments épithélioïdes et quelques rares cellules géantes, c'est-à-dire des *éléments identiques à ceux que l'on rencontre dans la tuberculose*..... La distinction quelquefois assez difficile entre ces deux sortes d'infiltrats (tuberculeux et syphilitique), ne repose donc guère sur la nature des éléments qui les composent, attendu que ce sont les mêmes. Elle se base sur leurs proportions relatives, sur leur disposition respective, et, par rapport aux vaisseaux sanguins sur le degré et le mode d'altération du stroma » et plus loin Darier ajoute : la syphilis n'est pas la seule maladie dont les lésions consistent en granulomes, c'est-à-dire en néoplasies cellulaires de caractère inflammatoire, associé à des lésions vasculaires. Ce caractère est commun aux grandes infections

chroniques et appartient notamment à la tuberculose, à la lèpre et à la morve.

Jadassohn dans son article sur la tuberculose de la peau, ne s'exprime pas autrement, quand, passant en revue les caractères anatomo-pathologiques de la tuberculose, il dit l'identité des lésions bacillaires et des lésions syphilitiques : il n'existe pas de caractères histologiques propres à la tuberculose ou à la syphilis.

Nous avons eu l'occasion d'examiner attentivement un frottis d'imprégnation d'une biopsie faite sur une ulcération supposée d'abord syphilitique, puis reconnue par la suite tuberculeuse. Il s'agissait d'un Annamite avec B.-W. positif, et porteur d'ulcérations au niveau du cou. Le traitement antisiphilitique (As) améliore temporairement les lésions qui reprennent ensuite leur activité. Pas de mycose (culture du pus), mais l'inoculation au cobaye donne un beau chancre tuberculeux. Or les frottis montrent exactement les mêmes figures cytologiques que celles obtenues sur lames de syphilome authentique. On y retrouve tous les éléments depuis le lymphocyte jusqu'aux formes les plus évoluées des plasmazellen et des macrophages. Depuis lors, nous avons eu l'occasion de colorer de nouveaux frottis de gomme tuberculeuses et nos constatations sont restées les mêmes.

De Beurmann et Gougerot, étudiant les lésions histologiques de la sporotrichose ont rencontré les mêmes formes cellulaires que dans la syphilis et la tuberculose ; c'est ainsi qu'ils ont pu décrire des « lésions syphiloïdes » et des « lésions tuberculoïdes » avec cellules épithélioïdes et cellules géantes.

Stein consacre un article au diagnostic différentiel de la sporotrichose d'avec la syphilis et la tuberculose et il conclut après de Beurmann et Gougerot à la similitude histologique de ces trois processus, que la bactériologie seule permet parfois de distinguer de façon certaine.

Les processus subaigus, bien que très différents par leur étiologie se traduisent souvent par des formules cytologiques identiques. Krzystalowicz s'est attaché à l'étude du plasmome dans le chancre simple et dans le chancre syphilitique. Certes la topographie des lésions n'est pas la même dans les deux affections : d'un côté, c'est l'ulcération et la nécrose ; de l'autre, l'érosion simple ; et cependant, il n'existe pas, au point de vue cytologique de différence essentielle entre les deux maladies ; les élé-

ments qui constituent l'infiltrat sont les mêmes dans les deux cas ; c'est en vain qu'en examinant les plaques jointes au texte, on cherche à établir des particularités.

Nous-mêmes avons observé le fait suivant : chez un hérédosyphilitique de 10 ans, avec lésions du tibia, B.-W. positif (mère syphilitique avérée : ostéite et ulcères syphilitiques des jambes), nous avons recueilli et examiné le liquide d'une collection gommeuse de la jambe gauche (même formule cytologique). Le traitement spécifique n'amenant aucune amélioration locale, l'enfant est envoyé au chirurgien qui trouve dans la pseudo-gomme une épine d'arbre incluse. Un corps étranger provoquait donc les mêmes réactions que le spirochète. Ce fait d'ailleurs est bien connu. Roussy et Leroux dans leur « Diagnostic des tumeurs » donnent trois beaux exemples de pseudo-tumeurs inflammatoires par corps étrangers (éclats d'obus, gouttes d'huile, débris de capote) avec infiltration plasmatique, sclérose interstitielle et périvasculaire, réaction macrophagique gigantocellulaire. Donc tant au point de vue cytologique que clinique « chaque organe se plaint à sa manière quand il vient à être malade, et sa plainte ne varie pas suivant la qualité de la cause qui l'offense » (Fournier).

En résumé, rien n'est spécifique dans la structure histologique ou cytologique du syphilome ; le terme traditionnel de « plasmome » est une expression histologique trop grossière pour être conservée.

Les éléments cellulaires qui constituent la réaction des tissus vivants au spirochète, sont tout simplement des éléments conjonctifs d'origine et de formes multiples et dépourvus de toute spécificité. Il n'y a pas en somme de syphilome histologique.

BIBLIOGRAPHIE

- AUDRY. — Les processus histo-pathologiques de la syphilis. *Journal médical français*, 1910.
AUDRY. — Réflexions sur la syphilis. *Annales de Dermatologie*.
DE BEURMANN et GOUGEROT. — Articles sur la sporotrichose. In *Annales de Dermatologie*, 1906, 1907, 1908, 1909.
BOSC. — Les maladies bryocytiques. *Centralblt.* Bd. 42, 1906. J. Fischer in Jena.
CORNIL et RANVIER. — *Manuel d'Histologie*, t. I.
DARIER et CIVATTE. — Syphilides nodulaires hypodermiques. *Annales de Dermatologie*, mars 1905.

- DARIER. — In Fournier. *Traité de la syphilis*. Anat. path. de la Syphilis tertiaire.
- DOMINICI. — Polynucléaires et Macrophages. *Archives de Médecine expérimentale et d'An. Path.*, 1902.
- DOMINICI. — Les altérations du sang dans S¹ et S². *Presse Médicale*, 1898.
- HAUCH. — Alt. del sangue nella sifilide. *Arch. Dermat.*, t. LXXVIII, pages 45 et 289.
- HEDINGER. — Zur Frage des Plasmocytoms. *Frankf. Zeitschrift. f. Path.*, t. VII, 1911, p. 343.
- JADASSOHN. — *Die Tuberculose der Haut*, in *Handbuch der Hautkrankheiten de Mracek*, t. IV, f. 1.
- F. KRZYSZTALOWICZ. — *Die Gestalt der Plasmome bei Ulcus molle und syphilitischer Initialsklerose*.
- MARTINOTTI. — Le Plasmazelle. *Giornale italiano delle malattie veneree*, 1910.
- METCHNIKOFF et ROUX. — Mémoires in *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1905.
- MEISSNER. — Histologie de la Syphilis. *Versamm. l. deutsch. Naturf. u. Aertz*, Aix-la-Chapelle, 1900.
- NANTA. — Étude des lymphodermies et des myélodermies. *Th. Toulouse*, 1912.
- NANTA. — Syphilis et Lymphomatoses. *Annales de Dermat.*, 1913.
- NANTA. — Leucémie myéloïde et Syphilis. *Annales de Dermat.*, 1914.
- NANTA. — Plasmazellen et cellules lymphoïdes du chancre syphilitique. *Annales de Dermat.*, 1915.
- NICOLAS et FAVRE. — Contribution à l'histologie pathologique des syphilitides tertiaires cutanées. Cellules géantes et follicule syphilitique. *Annales des maladies vénériennes*, 1907.
- PARIS et SALOMON. — Organes hématopoïétiques dans la syphilis héréditaire. *Arch. de médecine expérimentale*, 1904, p. 113.
- RAYAUT. — Le liquide céphalo-rachidien des syphilitiques. *Annales de Dermat.*, 1903-1904.
- PAPPENHEIM. — *Morphologische Hæmatologie* « Leipzig, 1919. Klinkhardt III. Hauptteil Klinische Hæmatologie ».
- PAPPENHEIM. — Einige Worte über Histiozyten, Splénocyten, Monozyten. *Fol. Hæmat.*, 1913, Bd. XVI, août.
- PATELLA. — Mononucléaires du sang. *Bulletins de l'Inst. Pasteur*, juin 1907.
- PATELLA. — *La genèse endothéliale des leucocytes mononucléaires du sang*. Sienna. 1910.
- RUBENS DUVAL. — Cytologie des Inflammations cutanées. *Th. Paris*, 1908.
- SALMON. — Début du syphilome initial. *Comptes rendus Soc. biologique*, 1905.
- UNNA. — *Histopathologie der Hautkrankheiten*.

AUTOUR DE LA QUESTION DU PIGMENT CUTANÉ

par K. LINDBERG

DEUXIÈME PARTIE

(suite et fin (1)).

IV

L'étude de la *maladie d'Addison* a mis à l'épreuve les différentes théories sur la formation du pigment ; chaque nouvelle théorie devant fournir une explication satisfaisante de l'hyperpigmentation de la peau dans cette maladie. Disons tout de suite que toutes ces explications sont hypothétiques et que le mécanisme de la mélanodermie addisonienne reste encore obscur. Meirowsky avait dans ses recherches sur la pigmentation post mortem dans l'étuve à paraffine, constaté que la peau provenant d'addisoniens présentait une production de pigment encore plus considérable que les autres. De cela il avait conclu à une relation entre la fonction surrénale et la formation du pigment dans la peau. L'observation de Königstein d'une pigmentation post mortem plus intense chez des chiens dont il avait enlevé les capsules surrénales est venue confirmer cette hypothèse. Meirowsky a supposé que les capsules surrénales exercent une influence régulatrice et inhibitrice sur le métabolisme pigmentaire, en détruisant ou transformant certains produits de désintégration albuminoïdes de la peau (tyrosine et dérivés) dont l'épiderme se débarrasse à l'état normal par la voie de la circulation générale. Si l'activité des capsules surrénales s'arrête ou diminue ces produits de désintégration s'accumulent au niveau de la peau où ils

(1) Voir *Annales de Dermat.* VI^e série, t. IV, n^o 6, juin 1923, p. 353.

sont transformés en pigment par les oxydases de la peau (tyrosinase).

Bittorf, après ses recherches, est arrivé à la conclusion que la conséquence de la fonction insuffisante des capsules surrénales serait une *production excessive d'oxydases* dans l'épiderme qui donnerait lieu à la surproduction du pigment. La mélanine proviendrait pour Bittorf d'une substance voisine de l'adrénaline.

Pour Bloch et Löffler l'hyperpigmentation dans la maladie d'Addison serait due à la présence en *excès* dans la peau du *pro-pigment* normal et cet excès serait la conséquence de l'activité insuffisante de la substance médullaire surrénale. Ces auteurs n'avaient pas constaté d'augmentation d'oxydases. — Bloch avait trouvé que ni la tyrosine, ni l'adrénaline n'est attaquée par la dopa-oxydase. Pourtant il met la mélanine en relation étroite avec l'adrénaline. L'adrénaline et la mélanine proviendraient d'une même substance-mère (Le dopa ou le corps voisin du dopa serait donc à la fois substance-mère de l'adrénaline et de la mélanine). Quand le fonctionnement des capsules surrénales est insuffisant, la substance-mère de l'adrénaline qui se trouve dans la circulation générale s'amasserait en excès au niveau de l'épiderme où elle serait transformée en mélanine par la dopa-oxydase.

La peau est chargée d'une fonction régulatrice : mélanine et adrénaline sont respectivement produit terminal et intermédiaire d'une même substance première — elles sont des étapes dans le métabolisme de la *pyrocatechine*. En faveur de l'affinité chimique entre la mélanine et l'adrénaline on peut mentionner la propriété de réduire le nitrate d'argent déjà à froid, propriété que possèdent tous les dérivés de la pyrocatechine.

Brahn a étudié la question de cette affinité et a constaté que la propriété vaso-constrictive de l'adrénaline se trouve aussi chez la mélanine. Par contre l'hyperglycémie après injection intraveineuse n'a pas été constatée avec la mélanine et l'action de la mélanine sur le cœur est différente de celle de l'adrénaline.

Bauer qui dans ses recherches sur la pigmentation post mortem avait observé une surproduction de pigment non seulement dans la maladie d'Addison mais chez un grand nombre de néphritiques, croit voir dans l'*acide urique* ou en tous cas dans des *bases puriques* la substance-mère du pigment. Dans la maladie d'Addison l'acide urique ne serait pas suffisamment retenu dans l'écorce surrénale ou transformé dans une mesure suffisante

dans la substance médullaire des capsules surrénales, ce qui amènerait un trouble dans la production de l'adrénaline et par la suite une rétention exagérée d'acide urique dans l'organisme.

Heudorfer qui à l'inverse de Bloch admet que le propigment est formé par les cellules épithéliales croit que la peau exerce à certains égards une fonction analogue à celle des capsules surrénales. Quand celles-ci sont insuffisantes l'activité de l'épithélium de la peau augmenterait et de cet hyperfonctionnement compensateur résulterait la production exagérée de pigment. Cette relation entre l'épiderme et les capsules surrénales se ferait par l'intermédiaire des fibres terminaux du sympathique.

Dans ces dernières années on a attribué à la *cholestérine* un rôle important dans la symptomatologie de la maladie d'Addison. La cholestérine qu'on trouve dans la substance corticale des capsules surrénales exercerait une fonction protectrice vis-à-vis de la substance médullaire, facilitant ainsi la sécrétion de l'adrénaline (Löwenthal, cité d'après Ceni).

Selon Gley, Stewart (cités d'après Sergent), l'adrénaline n'interviendrait pas dans les symptômes de la maladie d'Addison, le rôle principal serait dévolu à la cholestérine. Reste à déterminer si un trouble dans l'élaboration ou la répartition de la cholestérine peut être mis en relation avec la mélanodermie. Rappelons à ce propos que selon quelques auteurs la mélanine serait un stade de transformation de certains lipochromes (pigments clairs gras). La cholestérine qui est un lipoïde se rapproche de ces corps. M. Mulon (1913) a montré que le lipochrome du cortex surrénal est un éther de la cholestérine.

Comme on le voit la question de la pigmentation dans la maladie d'Addison est pleine d'obscurité. Il faudrait pouvoir répondre à plusieurs questions : Y a-t-il un rapport entre l'élaboration de la cholestérine et l'état de la pigmentation cutanée ? Quelle est la signification de l'adrénaline au point de vue pigmentaire ? L'adrénaline provient-elle de la même substance-mère que la mélanine ? Cette substance-mère de quelle origine est-elle ? Y a-t-il une relation entre sa formation et la sécrétion surrénale ?

La tendance de la plupart des auteurs est de ne pas voir dans les troubles pigmentaires de la maladie d'Addison une conséquence de l'atteinte des capsules surrénales comme organes glandulaires mais un résultat de lésions du sympathique. Il faudrait encore pouvoir dire de quelle nature doivent être ces lésions pour

provoquer une hyperpigmentation. S'agit-il de lésions irritatives, ou destructives ou le sympathique se trouve-t-il troublé dans son fonctionnement par suite de modifications quantitatives ou qualitatives dans la sécrétion des organes chromaffines ?

Il ne semble pas possible d'attribuer un rôle *exclusif* soit au sympathique soit à l'appareil chromaffine dans les troubles pigmentaires. Leurs connexions anatomiques et interrelations physiologiques semblent si intimes qu'on ne peut pas leur reconnaître une indépendance l'un vis-à-vis de l'autre. L'étude embryologique qui a montré la parenté d'origine des cellules sympathiques et chromaffines oblige encore à considérer l'appareil sympathico-chromaffine comme un *complexus* physiologique. Ici, comme ailleurs, il faut admettre que le tonus ou l'excitabilité normale du sympathique se trouve sous la dépendance de la sécrétion des organes chromaffines (corrélation hormo-neurale de Biedl). Cela n'exclut évidemment pas le rôle d'autres glandes à sécrétion interne dans l'activité du sympathique. Que la sécrétion des organes chromaffines exerce une action inhibitrice sur la production de la mélanine voilà une question sur laquelle on ne peut pas se prononcer, mais si cette action existe il semble vraisemblable qu'elle ait lieu par l'intermédiaire du sympathique.

V

Nous devons dire encore un mot des recherches sur la production expérimentale de pigment. Nous avons déjà parlé des expériences de Meirowsky qui par l'action de la *chaleur* (et de l'humidité) avait obtenu une formation de pigment dans des parcelles de peau détachée, montrant ainsi que le pigment pouvait se former indépendamment de l'apport sanguin. Buschke avait d'abord essayé d'obtenir une régénération pigmentaire au niveau de taches de vitiligo en les exposant à la lumière de l'*arc électrique* et de la *lampe de Finsen*, mais sans résultats. Se servant ensuite de la *lampe de Kromayer* (lumière ultra-violette) il a eu des résultats positifs. Après des séances de 1 à 2 minutes le pigment est apparu au bout d'un temps variant de 2 semaines à 1 mois. L'examen histologique a montré que le pigment réapparaissait d'abord au niveau des follicules pileux. Le pigment

régénéré par cette méthode disparaissait toujours au bout d'un certain temps.

Schattmann, Mac Kee et Nagelschmidt ont obtenu des résultats analogues avec la lampe de quartz.

Moser a dans un cas de vitiligo obtenu une régénération du pigment au moyen d'un projecteur ordinaire à lumière bleue; il l'a vue persister après 6 semaines.

Montgomery a dans un cas de vitiligo observé une pigmentation après 9 séances de 10 minutes d'exposition à la lumière de Finsen.

Stein a obtenu la formation du pigment tant à l'aide de la lampe de quartz qu'avec de la *neige carbonique*. La pigmentation se montrait sous la forme de taches irrégulières, disséminées, qui se formaient au bout d'un certain temps et disparaissaient ensuite. Le pigment était tant intra- qu'extra-cellulaire, présentait les caractères morphologiques du pigment normal, ne donnait pas la réaction du fer et présentait du reste les réactions chimiques et de coloration de la mélanine.

Sano et Maki ont aussi obtenu une régénération de pigment, qui s'est montré être de la mélanine, après des applications de courte durée (jusqu'à 30 secondes) de neige carbonique.

D'autres auteurs ont obtenu des résultats analogues à l'aide des rayons X et du *thorium X*. Bloch et Lutz considèrent que ces radiations exercent une influence spécifique activante sur le ferment produisant le pigment. Au niveau des parties vitiligneuses où l'on avait obtenu une régénération du pigment, la dopa-réaction est réapparue. Aux endroits où la pigmentation avait été intensifiée par les radiations, la dopa-réaction est aussi devenue plus forte. Les rayons produisent leur effet activant sur le ferment surtout au niveau des cellules basilaires du corps de Malpighi, de la gaine externe des poils et au niveau des bulbes des poils, jamais au niveau des chromatophores d'origine mésodermique du chorion.

With a plus récemment fait des recherches sur l'action des bains de lumière électrique sur le vitiligo. Il a constaté que le vitiligo est devenu plus apparent à des endroits, où avant, on ne le voyait qu'à peine, mais il n'a pas réussi à obtenir des foyers nouveaux de vitiligo.

Du reste With a aussi obtenu une pigmentation partant de la

périphérie des taches vers leur centre, au moyen de l'arc électrique. Il a vu persister cette pigmentation pendant 14 mois.

L'érythème produit par la lumière s'est montré plus intense au niveau des parties vitiligineuses qu'au niveau de la peau pigmentée, mais il se produit peu à peu une accoutumance de sorte que même les parties dépigmentées supportent au bout de quelque temps sans réaction érythémateuse une quantité de lumière qui auparavant n'était pas tolérée. With en conclut que l'organisme est capable de se protéger contre la lumière aussi par un mécanisme autre que celui de la pigmentation.

Ceci nous conduit à dire un mot du rôle physiologique du pigment.

Si le degré de la pigmentation de la peau est fonction de la lumière solaire il est aussi certain qu'elle sert de protection contre l'action trop intense de celle-ci. C'est un fait bien connu que les blancs ne supportent pas aussi bien le soleil que les noirs et c'est seulement quand la peau a été progressivement brunie par le soleil qu'elle ne court plus le danger d'être brûlée par celui-ci. Les peuples vivant dans les tropiques savent par expérience que les enfants albinotiques ont besoin de vêtements. Les radiothérapeutes ont observé qu'une peau brune n'est pas aussi susceptible vis-à-vis des rayons X qu'une peau faiblement pigmentée. D'après Solger (1905) le pigment aurait un rôle protecteur beaucoup plus étendu. Le pigment ne protégerait pas seulement l'organisme contre la lumière mais d'une façon générale contre des influences nocives externes et particulièrement contre l'action de substances liquides à l'état de vapeurs. Ceci expliquerait la pigmentation plus marquée de certaines régions du corps qui ne sont pas exposées à la lumière; telles que les aisselles et les organes génitaux (Carnot avait déjà en 1896 donné la même explication de ce fait). Même chez les animaux tachetés, c'est-à-dire présentant de l'albinisme partiel, le museau, les régions péri-oculaires, les organes génitaux sont toujours pigmentés, à cause de la protection particulière qu'exigent ces parties du corps. Comme moyens protecteurs de la peau, la nature possède encore le développement du système pileux et l'augmentation de l'épaisseur des couches cornées de l'épiderme. Partout où ces deux moyens ne sont pas indiqués la peau est protégée par une pigmentation plus marquée.

Pour terminer citons l'opinion de Giard qui considérerait le

pigment comme un produit d'excrétion : « On pourrait considérer la localisation cutanée du pigment comme la fixation, pour cause d'utilité publique, des substances toxiques primitivement excrétées par cette voie, mais dont la rétention a modifié en mieux les conditions d'existence de l'individu » (cité d'après Carnot).

On peut rapprocher cette opinion de celle de Bloch qui pense que — à part l'action protectrice contre la lumière — le pigment ne joue qu'un rôle minime dans l'économie, d'autant plus que les phénomènes pigmentaires montrent une grande variabilité et instabilité.

Peut-être faudrait-il d'abord connaître l'origine réelle et le cycle d'évolution des substances chromogènes pour pouvoir se prononcer sur la signification physiologique du pigment cutané.

VI

Après cette étude sur le côté morphologique et chimique de la formation du pigment, il nous faut dire quelques mots des conditions générales dans lesquelles varie la pigmentation et chercher quels sont les facteurs probables qui conditionnent la formation physiologique du pigment cutané.

Nous savons que la pigmentation de la peau est à l'état normal soumise à des variations sous l'influence de divers facteurs extérieurs, notamment de la *lumière*. Chacun connaît le brunissement de la peau sous l'influence du soleil. La coloration foncée des peuples vivant dans les pays chauds en est un exemple. Chez eux cette disposition est accentuée par suite de l'hérédité de génération en génération. Geoffroy Saint-Hilaire nous dit déjà que les enfants nègres naissent blancs et ne commencent à devenir noirs qu'au bout de quelques jours, sous l'influence de la lumière. Comme nous l'avons déjà dit un grand nombre de *radiations physico-chimiques* (arc électrique, rayons ultra-violet, rayons X, mésorium, etc.) possèdent une action sur la formation du pigment, qui du reste est très variable suivant les cas, étant en règle générale plus marquée chez les individus bruns que chez les blonds.

L'*humidité* serait aussi un facteur pigmentogène (Horand).

Un exemple de pigmentations produites par l'action de la *chaleur* sont ces hyperpigmentations en réseau décrites sous le nom

de cutis marmorata pigmentosa qu'on observe parfois à la suite d'usage prolongé et répété de chaufferettes, bouillottes, etc., mais il s'agit peut-être dans ce cas de formation d'hémossidérine par suite de l'hyperémie.

Diverses *substances chimiques*, teinture d'iode, vésicatoire, sinapismes, etc., sont à même de déterminer des hyperpigmentations à l'endroit où elles ont été appliquées (l'hémossidérine est peut-être également en cause ici). Les mélanodermies causées par l'*arsenic* sont bien connues; elles sont dues selon Gans à une désintégration exagérée de corps albuminoïdes au niveau de la peau. On observe parfois des hyperpigmentations à la suite de l'érythème toxique causé par certains médicaments : *antipyrine*, *phénolphtaléïne*, etc. Des *irritations mécaniques* prolongées produisent fréquemment une coloration plus foncée des téguments; on en observe par exemple chez les porte-faix au niveau des épaules, à la suite de vêtements trop serrés (corsets, etc.), de bandages herniaires, etc. Les hyperpigmentations se produisant sous l'influence du *grattage* répété dans certaines affections (gale, prurigos, etc.) sont du même ordre. Dans les cas de *pédiculoses* et *phthiriasis* des substances contenues dans les insectes seraient aussi en cause pour produire les taches pigmentaires.

Dans tous les cas de *troubles dans la circulation de retour* (varices, compressions, processus inflammatoires chroniques, etc.) on peut observer une coloration plus foncée des téguments. L'hyperpigmentation résulte évidemment dans tous ces cas de l'hyperémie — c'est-à-dire qu'il ne s'agit vraisemblablement pas d'une surproduction de mélanine mais seulement de formation d'hémossidérine aux dépens des globules rouges extravasés.

La production du pigment est liée aussi à certaines *modifications internes de l'organisme* : rappelons le chloasma utérin, la ligne brune abdominale, la pigmentation des mamelons dans la *grossesse*. Il y a aussi dans des cas de *néoformations bénignes et malignes* et d'autres *affections chroniques des organes génitaux de la femme* des pigmentations analogues au chloasma utérin. Divers états pathologiques s'accompagnent ou se traduisent par des troubles pigmentaires : *syphilis*, *lèpre*, *tuberculose*, *pellagre*, *psoriasis*, *lichen plan*, *urticaire pigmentaire*, *acanthosis nigricans*, *maladie de Recklinghausen*, *diabète bronzé*, *cirrheses*, *anémie pernicieuse*, *leucémie*, *malaria*; certaines *cachexies*; *hémiatrophie faciale*, *maladie de Basedow*, *sclé-*

dermie, maladie d'Addison, etc. Cette dernière affection a été le point de départ d'un nombre considérable de travaux tendant à élucider le mécanisme de la production du pigment. La plupart des auteurs admettent actuellement que la mélanodermie addisonienne n'est pas un symptôme de l'insuffisance surrénale mais qu'elle relève de lésions du sympathique.

Que la fonction pigmentaire de l'organisme soit sous la dépendance du système nerveux est un fait déjà supposé depuis longtemps.

Lecat avait écrit en 1765 à propos des colorations tégumentaires : « le principe de ces couleurs est dans les nerfs, dans les houppes nerveuses, dans les esprits. »

Pouchet avait déjà en 1867 envisagé le pigment comme un produit cellulaire mais dépendant étroitement de l'influx nerveux pour sa formation.

Ce sont des animaux inférieurs, poissons et amphibiens, qui ont fourni la preuve de la dépendance de la fonction pigmentaire du système nerveux. Les expériences des auteurs mettant en évidence cette dépendance sont très nombreuses et démonstratives. Rappelons seulement les noms de Brücke, Hering, Vulpian, Pouchet, Goltz, Leydig, Paul Bert. De plus divers auteurs ont pu constater *anatomiquement* une innervation directe des cellules pigmentaires. Il faut dire que chez les poissons et les amphibiens l'appareil pigmentaire montre un grand développement et une grande complexité, la couleur des téguments ayant pour eux une importance vitale : en adaptant leur couleur au milieu où ils se trouvent ces animaux se dérobent à leurs ennemis ou se rendent invisibles pour leur proie. Par l'intermédiaire de la perception visuelle, l'influx nerveux est conduit en passant par des organes centraux jusqu'aux nerfs périphériques en connexion avec les chromatophores, grosses cellules contractiles dont l'étalement correspond aux couleurs foncées, la contraction aux couleurs claires.

De ces constatations chez des animaux inférieurs on n'a peut-être pas le droit de tirer une conclusion sur la dépendance du système nerveux de la pigmentation chez l'homme où la fonction pigmentaire se montre tout à fait rudimentaire en comparaison de celle des grenouilles ou des caméléons.

Les faits qu'on invoque chez l'homme pour prouver le rôle du système nerveux dans la pigmentation sont surtout les cas de

blanchissement prématuré et rapide des cheveux après des émotions intenses ou des chagrins profonds. Beaucoup de ces cas sont certainement sujets à caution, surtout ceux de blanchissement des cheveux « subit ».

Il y en a un grand nombre d'exemples, dont certains historiques (voir Lorry, Charcot, Cumston). Pour les expliquer on a invoqué la formation des bulles d'air dans la tige des cheveux (Landois). L'existence de cas de blanchissement prématuré des cheveux à la suite de chagrin, surmenage, etc. (Féré, Bourneville) est certaine, mais ne permet pas d'invoquer une action directe du système nerveux sur la perte du pigment.

Les observations de *canitie au cours d'affections nerveuses ou mentales* (épilepsie, démence précoce, etc.) ont peut-être plus de valeur, mais elles ne sont pas nombreuses.

Richelot, Räuber et Reinhard ont publié des cas de *changement périodique de la couleur des cheveux* chez une idiote et chez des épileptiques présentant des tares psychiques.

On cite aussi des cas d'*hyperpigmentations* survenues après un choc moral. Rostan raconte le cas d'une femme condamnée à mort qui en quelques jours est devenue « noire » par la frayeur que lui a causée la nouvelle de sa condamnation. L'exécution n'eut pas lieu et la femme a gardé la coloration foncée jusqu'à sa mort, trente ans plus tard. Des cas de *nigritie* ont aussi été observés *chez les aliénés* (Féré et d'autres).

Les cas où le trouble pigmentaire s'est produit au niveau d'un territoire localisé, innervé par le nerf lésé sont plus probants.

Les observations de *canitie* avec parfois du vitiligo dans des cas de *névralgie faciale*, dans le domaine du nerf en cause ne sont pas très rares (Urbantschitsch, Anstie, Cheatle et d'autres) Berger a rapporté le cas d'une *paralysie faciale* droite suivie d'une *leucotrichie* de la moitié droite de la tête. Brissaud a constaté une *hémicanitie* du côté droit survenue le lendemain même d'une *hémiplegie* droite. Marie et Duflos ont rapporté quatre cas d'*hémicanitie* chez des paralytiques généraux à la suite d'*ictus apoplectiformes*. Loeb a publié le cas d'une *hémicanitie* survenue 8 jours après une *hémiplegie* du même côté. Il existe bien d'autres observations de ce genre. Dans les cas de *troubles pigmentaires à la suite de sections ou lésions nerveuses périphériques*

(Coudyba, Dufay et Morat, Germain et Thédenat) ceux-ci sont peut-être plutôt un résultat de troubles circulatoires secondaires.

André-Thomas a récemment publié les observations de 7 cas de *blessures de la moelle* avec paraplégie accompagnées d'une pigmentation diffuse de la peau dans le domaine de la lésion nerveuse. André-Thomas a vu une pigmentation analogue aussi dans des cas de *syringomyélie* et d'*hématomyélie*. Il n'en conclut pas à une relation directe entre la lésion nerveuse et la pigmentation mais croit celle-ci être la conséquence de troubles vaso-moteurs, ayant observé en même temps du dermographisme dans le territoire correspondant.

L'apparition du *vitiligo* à la suite d'émotions ou en relation avec des affections nerveuses diverses est un des arguments principaux des auteurs pour prouver le rôle du système nerveux dans les processus pigmentaires. On a pendant longtemps voulu voir une influence nerveuse à l'origine des *nævi pigmentaires systématisés*; actuellement on les considère plutôt comme étant dus à un trouble de développement embryonal (Théorie du plasma germinatif de Meirinsky).

Comme on ne peut guère invoquer des lésions des nerfs moteurs ou sensitifs dans les troubles pigmentaires, l'attention a été depuis longtemps attirée sur le *sympathique*.

L'innervation des vaisseaux sanguins, des glandes sudoripares, des muscles pilo-érecteurs, etc. parle en faveur de l'existence de fibres sympathiques dans les nerfs périphériques.

Chez les animaux inférieurs le rôle du sympathique dans les troubles pigmentaires avait été mis en évidence expérimentalement (Pouchet, Vulpian et d'autres). Il existe aussi chez l'homme des cas de troubles pigmentaires où l'on peut invoquer un rôle direct du sympathique. Mendel avait observé dans le cas d'une atrophie du sympathique cervical droit (due à la compression par un goitre ossifiant) une canitie au niveau de la partie droite de la tête et une coloration plus claire de l'iris, à côté de l'enophtalmie et du myosis (cité d'après Nehl). Des cas de syndrome de Horner avec hétérochromie de l'iris ont du reste été observés par plusieurs auteurs (Mayon, Galezowski, Bistis).

Il existe un certain nombre d'affections à pathogénie nerveuse ou se traduisant par des lésions nerveuses qui s'accompagnent de troubles pigmentaires.

Nous avons déjà parlé de la *maladie d'Addison*, où, pour la

plupart des auteurs, la mélanodermie n'est pas considérée comme due à un trouble endocrinien mais à des lésions du sympathique. Dans la *maladie de Basedow* les pigmentations sont relativement fréquentes, on les met également sur le compte de lésions du sympathique. Les troubles pigmentaires dans la forme anesthésique de la *lèpre* semblent manifestement en relation avec les lésions nerveuses. Quant à l'*acanthosis nigricans* la théorie de Darier, selon laquelle cette affection serait due à une influence directe sur le sympathique par la compression exercée par une tumeur maligne ou bénigne est généralement admise.

L'*hémiatrophie faciale progressive*, où les troubles pigmentaires sont presque constants, est depuis longtemps considérée comme due à une lésion au niveau du sympathique cervical ou du trijumeau (ganglion de Gasser).

Des anomalies pigmentaires diverses s'observent dans la plupart des cas de *sclérodémie*, affection qui pour un grand nombre d'auteurs serait due à des troubles dans le domaine du sympathique.

Il est intéressant de noter les cas de combinaison de sclérodémie et de maladie de Basedow, qui sont assez fréquents (Leube (1875), Jeanselme (1895), Freund, Dubreuilh, etc.). Dittisheim a trouvé de la sclérodémie dans 47 o/o des cas de maladie de Basedow (cité d'après Cedercreutz). La sclérodémie a aussi été observée en même temps que des symptômes addisoniens (Rossbach, Lichtwitz et d'autres), et coexistante avec l'hémiatrophie faciale (Gibney, Bouttier, Afzelius), avec la pelade (Sabouraud, Cedercreutz), ainsi qu'en relation avec la maladie de Raynaud (Bouttier). Rasch a publié un cas où il y avait à la fois sclérodémie, maladie de Basedow et symptômes addisoniens. Il est vrai que la pathogénie nerveuse de ces diverses affections n'est pas certaine et qu'il faut peut-être chercher la cause première dans des troubles de sécrétion interne. Ainsi on a noté des modifications du corps thyroïde (Raymond, Roques, Jeanselme, Robinson et d'autres) et de l'hypophyse (Roux, Lafond, Faber, Paul Thaon et d'autres) dans des cas de sclérodémie et la pathogénie endocrinienne de cette affection compte de nombreux partisans. De même pour la maladie de Basedow les opinions sont partagées entre pathogénie sympathique et endocrinienne (thyroïdienne ou surrénale). Ceci nous amène à dire un mot de l'influence des sécrétions internes sur la fonction pigmentaire. Nous avons déjà

parlé de l'ignorance dans laquelle nous sommes quant au rôle supposé des capsules surrénales. D'autres glandes à sécrétion interne — glandes génitales, thymus, hypophyse, glande pinéale, etc. — ont aussi été supposées exercer une influence sur la pigmentation. Les observations et expériences faites dans cet ordre d'idées se rapportent surtout aux animaux inférieurs, il n'est donc pas permis d'en tirer une conclusion quant à la pigmentogenèse chez l'homme. Nous citerons ces faits plutôt à titre de curiosités.

Heusinger avait écrit en 1822 que la quantité de pigment est en général proportionnelle à la fonctionnalité des *organes génitaux* (cité d'après Retterer).

L'éclat de la parure de noces de certains animaux serait en relation avec la suractivité des glandes génitales (Barret-Hamilton).

Dans la genèse des pigmentations de la grossesse il est particulièrement tentant d'admettre une influence des sécrétions ovariennes agissant sur le sympathique.

(D'après Wychgel le pigment au niveau de la ligne brune serait un pigment dû à un certain degré d'hémolyse dont s'accompagnerait la grossesse. Rappelons à ce propos que Lehmann dans sa thèse (1901) explique la ligne brune abdominale par la stase sanguine au niveau de l'utérus.

Des expériences faites avec des extraits de corps jaune ont montré de la vaso-dilatation intense donnant lieu à des ruptures vasculaires avec des taches pigmentaires consécutives (cité d'après Horand). Il semble pourtant que selon la plupart des auteurs les pigmentations de la grossesse sont bien dues à une surproduction de mélanine).

Abelous et Billard avaient observé une décoloration de la peau des grenouilles après ablation des deux *thymus*, de même Camia; mais les auteurs qui dans la suite ont répété ces expériences (Carnot, Ver Eecke, Vincent, Hammar) n'ont pas observé les faits décrits par Abelous et Billard.

A. Gautier (1901) étudiant l'excrétion de l'iode et de l'arsenic chez des animaux a invoqué un rôle du *corps thyroïde* dans les différences de livrée qui distinguent les mâles des femelles (cité d'après Horand).

Mac Cord et Allen avaient fait ingérer de l'extrait de *glande pinéale* à des têtards et observé peu de temps après une décolora-

tion de ces animaux qui durait de 3 à 6 heures. Ces auteurs pensent que l'idée d'une homologie entre la glande pinéale et l'œil pinéal des lézards est à rapprocher de ces faits, comme les changements de couleur de ces animaux se font par l'intermédiaire de l'appareil visuel. Tout en ayant perdu la fonction visuelle, la glande pinéale aurait conservé la capacité d'agir sur les cellules pigmentaires et de produire les changements de coloration.

Swingle avait observé une décoloration chez des têtards après extirpation de la partie intermédiaire de l'*hypophyse*; l'implantation de la même partie amenait une coloration sombre. Il en conclut à une action de la sécrétion de la partie intermédiaire de l'hypophyse sur les cellules pigmentaires des têtards.

Atwell Wayne qui avait confirmé ces faits a encore montré que l'ablation de la glande pinéale seule n'amenait pas de modifications pigmentaires.

Carnot qui avait noté que le *foie* joue un rôle important dans des pigmentations pathologiques, lui attribue aussi un rôle plus général, M. Carnot ayant avec M. Gilbert réussi à faire disparaître un cas de vitiligo par opothérapie hépatique, « mais », dit-il, « ce rôle est peu défini et probablement indirect ».

La constatation de pigment au niveau des ganglions lymphatiques a encore fait supposer par M. Carnot que les *organes lymphoïdes* pourraient avoir un rôle régulateur sur la pigmentation.

Certains auteurs admettent des influences pluri-glandulaires sur la formation du pigment (Sézary).

On admet un antagonisme entre la production du pigment et celle de la graisse.

Heusinger avait déjà (1822) énoncé comme une loi que « la quantité de pigment dans l'épiderme est en général en raison inverse de la proportion du tissu adipeux sous-jacent au tégument » (cité d'après Retterer).

Pouchet cite comme preuves de cet antagonisme la tendance à prendre une livrée blanche chez presque tous les animaux qu'on engraisse, la coloration plus foncée (chez l'homme) dans les régions comme la verge et les paupières où ne se trouve pas de tissu adipeux sous-cutané.

Il est difficile de se prononcer pour une action directe des sécrétions internes sur la pigmentation chez l'homme. Comme nous l'avons déjà dit on est plutôt porté à incriminer des lésions nerveuses dans la pathogénie des troubles pigmentaires dans les

affections supposées dues à des troubles endocriniens. En tout cas l'influence de troubles nerveux dans un grand nombre de modifications pigmentaires semble certaine ; qu'il s'agisse d'une lésion nerveuse primitive ou d'une modification dans l'influx nerveux due à un trouble endocrinien.

Il existe une autre catégorie de troubles pigmentaires où le champ est encore ouvert aux hypothèses. Nous voulons parler des pigmentations du genre chloasma cachectique et de celles qu'on voit survenir dans certaines maladies infectieuses chroniques (syphilis, tuberculose, etc.). Une *action toxique* stimulante sur la pigmentogenèse semble ici vraisemblable, qu'il s'agisse de produits résorbés au niveau de néoformations malignes ou d'une action de toxines microbiennes. Mais il faudrait démontrer que ces pigmentations sont réellement constituées par une mélanine identique à la mélanine physiologique. Dans bien des cas il pourrait s'agir de pigmentations causées par des substances hémolytantes ou dues à une fragilité globulaire particulière (comme dans certaines anémies).

La question du pigment cutané offre toujours un vaste champ aux chercheurs. Si l'étude histologique et chimique de la formation de la mélanine a fait un grand progrès dans ces dernières années, la question des causes des variations de la pigmentation, dans ses rapports avec les modifications internes dans l'organisme, est à peine ébauchée.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELOUS et BILLARD. — Sur les fonctions du thymus. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896, 808.
- ABRIC. — A propos du problème de la pigmentation. *C. R. Soc. de Biol.*, 1904.
- ADACHI. — Hauptpigment beim Menschen und bei den Affen. *Ztschr. f. Morph. u. Anthropol.*, 1903, Bd. 6.
- AEBY. — Die Herkunft des Pigments in Epithel. *Med. Centralbl.*, 1885.
- ALQUIER et TOUCHARD. — Lésions des glandes vasculaires dans deux cas de sclérodémie généralisée. *Arch. de méd. expér.*, 1907, t. XIX, 691.
- AMEUILLE. — Les pigments pathologiques. *Biologie médicale*, 1910.
- ANDRÉ-THOMAS. — Pigmentation cutanée chez un paraplégique de guerre. *Encéphale*, 1921, t. XVI, 52.
- ANDRÉ-THOMAS. — La pigmentation de la peau dans les blessures et affections de la moelle. *Revue neurol.*, 1921, 102.
- ASVADOUROVA. — Sur la microchimie des cellules pigmentaires. *C. R. Assoc. Anat.*, Nancy, 1909.
- ASVADOUROVA. — Recherches sur la formation de quelques cellules pigmen-

- taires et des pigments. *Thèse Paris*, 1913-1914, n° 81 (Bibliographie importante).
- ATWELL, WAYNE. — Further observations on the pigment changes following removal of the epithelial hypophysis and the pineal gland in the frog tadpole. *Endocrinology*, 1921, 221.
- AUDRY. — Le pigment cutané. *Gaz. heb. de Médecine*, 1894.
- AUDRY. — Note sur l'histologie de la mélanodermie parasitaire. *Journ. des mal. cut. et syph.*, 1901.
- AUDRY et LACROIX. — *Arch. provinc. de chirurgie*, 1892.
- AUDRY et VILLARD. — Nævus monstrueux de la face. *Ann. de derm. et de syph.*, 1890.
- AUSCHER et LAFICQUE. — Diabète bronzé. *Soc. Anat.*, 1895; *Arch. de physiol.*, 1896.
- AUSCHER et LAFICQUE. — Quelques recherches chimiques sur un cas de diabète pigmentaire. *C. R. Soc. de Biol.*, 1895.
- BADES. — Les rapports entre la graisse, le pigment et les formations cristallines dans les capsules surrénales. *C. R. Soc. de Biol.*, 1908, 83.
- BAHRAWY. — Ueber den Mongolen fleck bei Europäern. *Arch. f. D. u. S.*, 1922.
- BARBARIN. — Pigmentation des muqueuses. *Thèse Paris*, 1902-1903.
- BARNET-HAMILTON. — Origin of colour in animal. *Journ. of the Roy. Micr. Soc.*, 1902; *Ann. Mag. Nat. Hist.*, IX, 1902.
- BATAILLON. — Recherches sur la métamorphose des Amphibiens anoures. *Thèse Sc.*, Paris, 1891.
- BATELLI u. STERN. — Die Oxydations ferment. *Asher-Spiro Ergebnisse der Physiol.*, 1912, 96.
- BAUDOUIN. — Des mélanodermies. *Union médicale*, 1895.
- BAUER. — Untersuchungen über die Funktion der Nebenniere. Pigment bildung und Morbus Addisoni. *Virch. Arch.*, 1918, Bd. 225, 1.
- BÉCLÈRE. — L'exposition de la peau aux rayons X. *Presse méd.*, 1907, 328.
- BERGLINGER. — Epitheliale Genese des Melanins. *Virch. Arch.*, 1915, Bd. 219.
- BERDEZ (M.). — Beiträge zur Frage des Albinismus. *Diss. Basel*, 1917.
- BERNARD (L.). — Du rôle des surrénales dans les états pathologiques. *Rev. de méd.*, 1907, 977.
- BERT (Paul). — Action du système nerveux sur les variations de couleur du caméléon. *C. R. Soc. de Biol.*, 1875, pp. 310, 349-353.
- BERTRAND. — Sur une nouvelle oxydase, ou ferment soluble. Oxydant d'origine végétale. *C. R. Soc. Biol.*, 1896, t. CXXII, 1215.
- BERTRAND. — Sur la présence simultanée de la laccase et de la tyrosinase dans le suc de quelques champignons. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896, t. CXXIII, 463.
- BERTRAND. — Sur les réactions colorées consécutives à l'action de la tyrosinase. *C. R. Soc. de Biol.*, 1904, t. CXXXVIII.
- BERTRAND. — Tyrosinase. *C. R. Acad. des Sc.*, 1907.
- BIEDERMANN. — Beiträge zur vergleichenden. *Physiologie der Verdauung Pflügers Arch.*, Bd. 72.
- BITTOLF. — Zur Frage der Pigment bildung bei der Addisonischen Krankheit. *Arch. f. exper. Path. u. Pharm.*, 1914, Bd. 75.
- BITTOLF. — Ueber die Pigment bildung beim Morbus Addisonii. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1921, Bd. 136, 314-322.
- BIZZOZERO. — Colorazione nera col nitrato d'argento dei granulati delle

- cellule cromatofore e dell' epitelio della pelle. *Giorn. del. R. Accad. Med. Torino*, A. 49, p. 96.
- BLANCHARD (R.). — Sur les chromatophores des Céphalopodes. *C. R. Acad. des Sc.*, 1883.
- BLOCH (Adolphe). — Des rapports du système pileux avec la coloration de la peau. *Bull. Soc. d'Anthrop. de Par.*, 1896.
- BLOCH (Adolphe). — Le pigment du système pileux et son origine. *Bull. Soc. d'Anthrop. de Par.*, 1897.
- BLOCH, BRUNO. — Chemische Untersuchungen über das spezifische pigment bildende Ferment der Haut, die Dopaoxydase. *Hoppe-Seylers Ztschr.*, 1916-1917, Bd. 98, 226.
- BLOCH, BRUNO. — Das Problem der Pigmentbildung in der Haut. *Arch. f. D. u. S.*, 1917, Bd. 124, 129-208.
- BLOCH, BRUNO. — Zur Chromatophorenfrage. *Derm. Ztschr.*, 1921, Bd. 34, 253.
- BLOCH, BRUNO. — Ueber die Entwicklung des Haut-und Haarpigments. *Arch. f. D. u. S.*, 1921, Bd. 135, 77.
- BLOCH, BRUNO. — Zur Kritik der Dopatheorie. Entgegnung auf die Arbeit von K. Heudorfer. *Arch. f. D. u. S.*, 1921, Bd. 136.
- BLOCH, BRUNO. — Ueber den Mongolenfleck bei Europäern. *Verh. der Schweiz. Naturforsch. Ges. Schaffhausen*, 1921.
- BLOCH, BRUNO. — Nouvelles recherches sur le problème de la pigmentation dans la peau. *Réunion dermat. de Strasbourg*, 13 nov. 1921, *Bull. de la Soc. franç. de dermat.*, 1921, 77 R. S.
- BLOCH u. LÖFFLER. — Untersuchungen über die Bronze färbung der Haut bei Morbus Addisoni. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, 1917.
- BLOCH u. RYHNER. — Histochemische Studien in über lebendem Gewebe über fermentative Oxydation und Pigmentbildung. *Ztschr. f. d. Ges. exp. Med.*, 1917, 5.
- BOHN. — L'évolution du pigment. *Scientia*, Paris, 1901.
- BOISSON. — Sur le pigment paludéen. *Lyon Médical*, 1896, 504.
- BONNAMOUR. — Etude histologique des phénomènes de sécrétion de la capsule surrénale chez les mammifères. *Thèse Lyon*, 1905.
- BORST. — Ueber Melanose des Pericardiums. *Arch. f. path. Anat.*, 1897, Bd. 147.
- BOURQUELOT. — Les ferments oxydants dans les champignons. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896, 811.
- BRAHN u. SCHMIDTMANN. — Pigmentstudien. Zur Kenntnis des Melanins und des braunen Abnutzungs pigments. *Virch. Arch.*, 1920, Bd. 227, 137.
- BRAULT. — Sur les pigmentations pathologiques. *Bull. de la Soc. Anat.*, 1895.
- BRISAUD. — Sur un cas de canitie unilatérale subite chez un apoplectique. *Progrès Méd.*, 1897, 90 (*Ann. de Derm.*, 1897, 920).
- BROWN-SÉQUARD. — Physiologie des capsules surrénales. *Arch. gén. de méd.*, 1856.
- BROWN-SÉQUARD. — Expériences démontrant que les poils peuvent passer rapidement du noir au blanc chez l'homme. *Arch. de physiol. norm. et path.*, 1869, 442.
- BUSCHKE. — Notiz zur Behandlung des Vitiligo mit Licht. *Med. Klin.*, 1907, 983.
- BUSCHKE u. MULZER. — Weitere Beobachtungen über Licht pigment. *Berl. Klin. Wehnschr.*, 1907.

- CARAMANOS. — Des cachexies pigmentaires et en particulier des cachexies pigmentaires diabétique et alcoolique. *Thèse Paris*, 1897.
- CARNOT. — Nerfs chromato-moteurs. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896.
- CARNOT. — Recherches sur le mécanisme de la pigmentation. *Thèse Sc. Paris*, 1896; *Bull. scient. de la France et de la Belgique*, 1897, t. XXX.
- CARNOT et Mlle DEFLENDRE. — Persistance de la pigmentation dans les greffes épidermiques. *C. R. Soc. de Biol.*, 1896 (février et avril).
- CASPARY. — Zur Physiologie und Pathologie des Pigments. *Verhandl. des 10 intern. med. Congr. zu Berlin*, 1890, Bd. IV, Abt. 13, 1892, 91.
- CASPARY. — Ueber den Ort der Bildung des Hautpigments. *Arch. f. D. u. S.*, 1891, Bd. 23.
- CAVANIÉ. — Essai sur la pathogénie de la mélanodermie parasitaire. *Thèse Paris*, 1898.
- CENI. — Das Gehirn und die Nebennieren funktion. *Arch. f. Entwickl.-mech. d. Organismen*, 1921, Bd. 49, 491.
- CHAMFY. — Recherches sur l'absorption intestinale et le rôle des mitochondries dans l'absorption et la sécrétion. *Arch. d'An. mier.* 1911, t. XIII.
- CHARCOT. — Canitie rapide. *Gaz. hebdomadaire*, 1861, 245 (cité d'après Dainville).
- CHODAT et BACH. — Recherches sur les ferments oxydants. *Arch. des Sc. phys. et natur.*, 1907, t. XXIII, 265.
- CHODAT et STAUB. — Nouvelles recherches sur les ferments oxydants. Sur le mode d'action de la tyrosinase. *Arch. des Sc. phys. et natur.*, 1907, t. XXIII, 265.
- CHODAT et STAUB. — Nouvelles recherches sur les ferments oxydants. La spécificité de la tyrosinase et son action sur les produits de la dégradation des corps protéiques. *Arch. des Sc. phys. et natur.*, 1907, t. XXIV, 172.
- CLAUDE et Mlle LOYEZ. — Sur les pigments dérivés de l'hémoglobine dans les foyers d'hémorragie cérébrale, etc. *C. R. Soc. Biol.*, 1911.
- COLAT. — Contribution à l'hématologie de la maladie bronzée d'Addison. *Thèse Bord.*, 1904-1905.
- CORNIL et RANVIER. — *Manuel d'histologie pathologique*, Paris, 1901.
- COUILLAUD. — Acanthosis nigricans. *Thèse Paris*, 1896.
- COUYBA. — Cas de pigmentation anormale le long des nerfs cubital et médian lésés. *Thèse Paris*, 1871.
- CUENOT. — Hérité du pigment. *C. R. Soc. Biol.*, 1903.
- DAINVILLE. — L'hémicanitie. *Presse méd.*, 1910, I, 225.
- DARIER. — Mélanodermies, in *Pratique dermatologique*.
- DASTRE et FLORESCO. — Fonction martiale du foie chez tous les animaux en général. *C. R. Acad. Sc.*, 1898, t. CXXVI.
- DELABRET. — Du mécanisme de la mélanodermie dans certains états hyperthyroïdiens. *XXV^e Congrès des alién. et neurol. de France et des pays de langue franç. Luxembourg-Metz*, 1-6, VIII, 1921.
- DEMIEVILLE. — Ueber die Pigment flecken der Haut. *Virch. Arch.*, 1880, Bd. 81, 333.
- DUBOIS (R.). — Mécanisme intime de la formation de la pourpre. *C. R. Acad. Sciences*, 21, I, 1902.
- DUBOIS (R.). — Sur le mécanisme intime de la formation de la pourpre chez *Murex brandaris*. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, t. LIV, 82.
- DUCRET. — Ueber den Nachweis des pigment bildenden Oxydations ferments in Haut brei und in Haut extrakten. *Diss. Basel*, 1917.
- DUPAIGNE. — Opothérapie surrénale. *Thèse Paris*, 1896.

- DURHAM (Florence). — On the presence of Tyrosinases in the skins of some pigmented Vertebrates. *Proc. Roy. Soc.*, V, 74, 1904.
- DUVERNAY. — De l'hémosidérose viscérale et des cirrhoses dites pigmentaires. *Thèse Lyon*, 1905.
- DYSON. — An investigation on cutaneous pigmentation in normal and pathological conditions. *Journ. of pathol. a. bacteriol.*, XV, et *British Journ. of derm.*, 1911.
- EDERTH u. BUNGE. — Die Nerven der Chromatophoren bei Fischen. *Arch. f. mikros. Anat. u. Entw.-Gesch.*, Bd. 46.
- EHRMANN. — Untersuchungen über die Physiologie und Pathologie des Hautpigmentes. *Vierteljahresschr. f. Derm.*, 1885, 507; 1886, 57.
- EHRMANN. — Die Pathogenese der Pigmentierungen und Entfärbungen der Haut. *Verhandl. des 10 intern. medic. Congr. zu Berlin*, 1890, Bd. IV, Abt. 13, 1892, 103.
- EHRMANN. — Das melanotische Pigment und die Pigmentbildenden Zellen des Menschen und der Wirbeltiere in ihrer Entwicklung, etc. *Bibl. med. Cassel*, 1896, II.
- EHRMANN. — Ueber physiologische und therapeutische Lichtwirkung. *Verh. der deut. derm. Ges.*, 1908, X, 215.
- ELLIOT and TUCKETT. — Cortex and medulla in the supra renal glands. *Journ. of physiol.*, 1906, Vol. 34.
- ETERNOD et ROBERT. — Les chromatocytes Anatomie et physiologie. *Verh. d. Anat. Ges.*, Berlin, 1909, et *Anat. Anzeiger*, Jena, 1908.
- EVANT (D'). — Intorno alla genesi del pigmento epidermico. *Atti della R. Acc. Med. Chir. di Napoli*, 1902.
- FABER. — Knud Hypofyse tumor med Sklerodaktyie. *Medicinsk Selskab Kbhvn*, 20, XII, 1910.
- FABRE. — Des mélanodermies. *Thèse Paris*, 1872.
- FASAL. — Ueber eine neue Darstellungsmethode des Pigments und den Vergleich verschieden farbiger Haarpigmente. *Verh. der deut. derm. Ges.*, XI Kongr. Wien, 1913; *Arch. f. D. u. S.*, 1914, Bd. 119, 317.
- FÉRÉ. — Note sur un cas de canitie rapide. *Progrès méd.*, 1897; *Ann. de derm*, 1897, 920.
- FÈVRE. — Observation de nigritie chez un aliéné. *Ann. médico-psychol.*, 1877, I, 375.
- FINSEN. — Lyset som incitament Hospitalstidende. *Kbhvn*, 1895.
- FLORESCO. — Relations entre le foie, la peau et les poils au point de vue des pigments et du fer. *C. R. Acad. Sc.*, 1901, t. CXXXIII.
- FLORESCO. — *Arch. de méd. expér. et d'anat. pathol.*, 1902, XIV, 141.
- FRANCOZ. — Contribution à l'étude du *Xeroderma pigmentosum*. *Thèse Lyon*, 1905.
- V. FÜRTH. — *Probleme der physiologischen und pathologischen Chemie*, Leipzig, 1912.
- V. FÜRTH. — Neuere Forschungen über die Physiologie und Pathologie melanotischer Pigmente. *Wien. med. Wchnschr.*, 1920, 229, 281.
- V. FÜRTH und JERUSALEM. — Zur Kenntnis der melanotischen Pigmente und der fermentativen Pigmentbildung. *Hofmeisters Beitr.*, 1907, Bd. 10.
- V. FÜRTH und SCHNEIDER. — Ueber tierische Tyrosinassen und ihre Beziehungen zur Pigmentbildung. *Hofmeisters Beitr.*, 1901, Bd. 1, 229.
- GALEOTTI. — Ueber die Granulationen in den Zellen. *Intern. Monatsschr. f. Anat. u. Phys.*, 1895.

- GANDY et GOURAUD. — Mélanodermie biliaire à type addisonien. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1901.
- GANS. — Zur Histologie der Arsenmelanose. *Zieglers Beitr.*, 1914, 60.
- GANS. — Zur Genese des Hautpigments. *Zentrbl. f. Haut-u. Geschlechtskr.*, 1922, Bd. IV, 1.
- GAUTHIER (A.). — Le rôle de l'arsenic chez les animaux. *Rev. gén. des Sc.*, 1901.
- GAUTRELET. — Les pigments respiratoires et leurs rapports avec l'alcalinité apparente du milieu intérieur. *Thèse Paris*, 1903.
- GEOFFROY-SAINT-HILAIRE. — *Histoire générale et particulière des anomalies de l'organisation chez l'homme et les animaux*, 1832, p. 293.
- GESSARD. — Sur la tyrosinase. *C. R. Acad. Sc.*, 1900, t. CXXX, 1327.
- GESSARD. — Tyrosinase animale. *C. R. Soc. Biol.*, 1902, 1304.
- GESSARD. — Sur la formation du pigment mélanique dans les tumeurs du cheval. *C. R. Acad. Sc.*, 1903, 1086.
- GESSARD. — Sur le pigment des capsules surrénales. *C. R. Acad. Sc.*, 1904, 586.
- GIARD. — Mimétisme et ressemblance protectrice. *Arch. Zool. exp. et Bull. scientifique*, 1888.
- GILBERT et LEREDOULET. — La cholémie simple familiale. *Semaine médicale*, 1901.
- GILBERT et LEREDOULET. — Les mélanodermies d'origine biliaire. *Soc. méd. des hôp. de Paris*, 1902.
- GIROD. — Chromatophores des Céphalopodes. *Arch. Zool. exp.*, 1883.
- GOLOVINE. — Etude sur les cellules pigmentaires des vertébrés. *Ann. de l'Institut Pasteur*, 1907.
- HALLOPEAU et DAINVILLE. — *Soc. franç. de derm.*, 2, XII, 1909.
- HAMMAR. — Ist die Thymusdrüse beim Frosch ein lebenswichtiges Organ? *Pflügers Arch.*, 1905, 110, 337.
- HEUDORFER. — Untersuchungen über die Entstehung des Oberhautpigments, etc. *Arch. f. D. u. S.*, 1921, Bd. 134, 339.
- HEUSINGER. — *Meckel's Arch.*, Vol. VIII, 1822.
- HORAND. — Contribution à l'étude des pigments. *Thèse sciences*, Lyon, 1908 (Bibliographie importante).
- HORAND. — Les pigments. *Prov. méd. Paris*, 1909, t. XX.
- HUECK. — Pigmentstudien. *Zieglers Beitr.*, 1914, 60 (Bibliographie importante).
- JACOBI. — Ueber die Entstehung des Hautpigments, besonders die Rolle der Mastzellen bei der Pigmentbildung. *Diss.*, Königsberg, 1912.
- JADASSOHN. — Ueber die Pityriasis rubra (Hebra) und ihre Beziehungen zur Tuberkulose (nebst Bemerkungen über Pigment verschleppung aus der Haut). *Arch. f. D. u. S.*, 1892, 463.
- JÄGER. — Die Entstehung des Melaninfarbstoffs. *Virch. Arch.*, 1909, Bd. 198, 62.
- JÄRISCH. — Zur Anatomie und Herkunft des Oberhaut- und Haarpigmentes beim Menschen und den Säugethieren. *Arch. f. D. u. S., Ergänzungsheft II*, 1891, 35.
- JÄRISCH. — Pathogenese der Pigmentierungen und Entfärbungen der Haut. *Verh. des 10 intern. med. Kongr. zu Berlin*, 1890, Bd. IV, Abt. 13. 1892, 106, 111, 114.
- JEANSELME et PAPILLON. — Sur la signification du pigment ocre. *Soc. méd. des hôp.*, 1897.
- JONES. — Grey hair and emotional states. *Lancet*, 1902, I.

- JONNESCO. — Recherches sur l'origine du pigment du lobe postérieur de l'hypophyse humaine. *Arch. de méd. exp.*, 1913, t. XXV.
 JORDAN. — A comparative microscopic study of the melanin content of pigmented skin with special reference to the question of colour inheritance among mulattos. *Amer. Natur.*, 1911, Vol. 46, 536.
 KANITZ. — Les constantes d'affinité de la tyrosine et de la phénylalanine. *Journ. de Physiol.*, 286.
 KAPOSI. — Ueber Pathogenese der Pigmentierungen und Entfärbungen der Haut. *Verh. des 10 intern. med. Kongr. zu Berlin*, 1890, Bd. IV Abt. 13, 1892, 93-103; *Wien. med. Presse*, 1891, Bd. 32, 26; *Arch. f. D. u. S.*, 1891, 191.
 KARG. — Studien über Transplantierte Haut. *Arch. f. Anat. u. Phys.*, Anat. Abt., 1888.
 KELSCH et KIENER. — Mélanine et pigment ocre, rôle de la rate. *Lyon méd.*, 1896, 504.
 KIENER. — Remarques sur les pigmentations d'origine hématique des tissus et des humeurs dans les fièvres et les cachexies. *Gaz. hebd. des Sc. méd. de Montpellier*, 1886.
 KISSMEYER. — Studier over menneskets Hud pigment. *Hospitalstidende*, 1920, 182.
 KISSMEYER. — Studies on pigment with the dopareaction, especially in cases of vitiligo. *Brit. Journ. of derm.*, 1920, 156.
 KISSMEYER. — Die Herkunft der Nävuszellen, durch das Dopa verfahren beleuchtet. *Arch. f. D. u. S.*, 1921.
 KODIS. — Epithel und Wanderzelle in der Haut des Froschlarvenschwanzes. *Arch. f. Anat. u. Phys.*, Phys. Abt., 1889.
 KELLIKER. — Ueber die Entstehung des Pigmentes in den Oberhautgebilden. *Sitzungsber. d. Würzburg. phys.-med. Sect.*, 1887; *Ztschr. f. Wiss. Zool.*, 1887.
 KÖNIGSTEIN. — Ueber postmortale Pigmentbildung. *Münchn. med. Wehnschr.*, 1909, 2305.
 KREIBICH. — Ueber das melanotische Pigment der Epidermis. *Arch. f. D. u. S.*, 1913, Bd. 118, 837.
 KREIBICH. — Ueber das melanotische Pigment der Cutis. *Arch. f. D. u. S.*, 1917, Bd. 124, 584.
 KREIBICH. — Zu Blochs Dopareaktion. *Derm. Wehnschr.*, 1919, 66.
 KREIBICH. — Hornhaut pigmentation (zur Pigment frage). *Arch. f. D. u. S.*, 1921, Bd. 135.
 KROMAYER. — Einige epitheliale Gebilde in neuer Auffassung. Beiträge zur Pigmentfrage. *Derm. Ztschr.*, 1897, 335.
 LAFOND. — Sclérodémie et corps pituitaire. *Thèse Lyon*, 1902.
 LAIGNEL-LAVASTINE. — La mélanodermie chez les tuberculeux, 31 observations de tuberculeux mélanodermiques. *Arch. gén. de Méd.*, 1904, 2497.
 LANDOIS. — Ergfrauen der Haare bei Delirium tremens. *Virch. Arch.*, 1866, Bd. 35.
 LANGERHANS. — Ueber die Nerven der menschlichen Haut. *Virch. Arch.*, 1868, Bd. 44, 325.
 LAPMEQUE. — Sur les mutations du fer. *Thèse sciences*, Paris, 1897.
 LE CAT. — *Traité de la couleur de la peau humaine*. Amsterdam, 1765.
 LESCHZNER. — Zur Frage des traumatischen Morbus Addisoni. *Virch. Arch.*, 1916, Bd. 221, 67.
 LEFÈVRE. — Relations entre quelques pigments de l'urine, de la bile et du sang. *Thèse Bordeaux*, 1898.

- LEHMANN (L.). — Recherches sur l'action thérapeutique du radium. *Thèse Paris*, 1905-1906, n° 37.
- LEHMANN. — De la ligne brune abdominale. *Thèse Paris*, 1901.
- LELOIR et VIDAL. — Canitie. *France médicale*, 1890.
- LEERBOULET. — Les cirrhoses biliaires. *Thèse Paris*, 1902.
- LEUBE. — *Klinische Berichte Erlangen*, 1875.
- LEVI. — Sulla presunta partecipazione dei condriosomi alla differenziazione cellulare. *Arch. ital. di Anat.*, ed Embr., 1911.
- LIGNAC. — Ueber das Vorkommen von Hautpigment in Lymphdrüsen (Pathol. Inst. Reichsuniv. Leiden). *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1921, Bd. 32, 201.
- LIVELLIN. — Sale Autoplastic and Homœoplastic Transplantation of pigmented skin in Guinea pigs. *Arch. f. Entw.-Mech.*, 1913, Bd. 37.
- LES. — Ueber die Bildung des Pigments in der regenerierenden Haut. *Arch. f. Entw.-Mech.*, 1911, Bd. 32, 87.
- LÖWENTHAL. — *Berl. Klin. Wchnschr.*, 1920, 807.
- LOISEL. — Pigment élaboré par le testicule du poulet. *C. R. Soc. Biol.*, 1904, 404.
- LORRY. — Tractatus de morbis cutaneis, de canitie et calvitie. *Par.*, 1777.
- LUBARSCH. — Zur vergleichenden Pathologie der melanotischen Gewächse. *Med. Klin.*, 1920.
- LUCIEN et PARISOT. — Contribution à l'étude du thymus, etc. *Arch. de méd. exper. et d'anat. path.*, 1910, 22.
- LUNA. — Nuove ricerche sulla biologia del condrioma (condriosomi e pigmento retinico). *Anat. Anzeiger*, 1913, Bd. 43.
- LUTZ. — Zur Kenntnis der biologischen Wirkung der Strahlen auf die Haut, mit spezieller Berücksichtigung der Pigmentbildung. *Arch. f. D. u. S.*, 1917, Bd. 124, 233.
- MACCALLUM. — On the distribution of assimilated iron compounds other than Hemoglobin and Hematins in animal and vegetable cells. *Proc. Roy. Soc.*, 1895, I, VII.
- MAC CORD, FLOYD, P. ALLEN. — Evidences associating pineal gland function with alterations in pigmentation. *Journ. exp. Zool.*, 1917, Vol. 23.
- MAC KEE. — Leucoderma treated with the Kromayer light. *Manhattan derm. Soc.*, oct. 1913; *Journ. of cut. dis.*, 1914, 238.
- MAILLARD. — Relations possibles entre le pigment de la mélanidrose et le pigment normal de l'homme. *C. R. Soc. Biol.*, 1907, 730-808.
- MAIRE. — Séméiologie de la pigmentation. *Thèse Paris*, 1877.
- MALASSEZ. — Canitie. *C. R. Soc. Biol.*, 1902.
- MANDOUL. — Recherches sur les colorations tégumentaires. *Thèse sciences Paris*, 1903.
- MARINESCO. — Recherches sur le pigment jaune des cellules nerveuses. *Rev. de psych. et de phys. exp.*, 1905, t. IX.
- MARLIO. — Des modifications de la pigmentation de la peau au cours de la grossesse. *Thèse Paris*, 1897.
- MAROTTE. — Contribution à l'étude des pigmentations pathologiques. *Thèse Paris*, 1896.
- MATSUNAGA. — Ueber diffuse Pigmentierung mit Melanin bei allgemeiner Melanosarkomatose Frankf. *Ztschr. f. Pathol.*, 1920, 22.
- MAUREL. — De la persistance et de la disparition de la pigmentation dans les greffes dermo-épidermiques. *C. R. Soc. Biol.*, 1896.
- MEIROWSKY. — Beiträge zur Pigmentfrage. *Monatsh. f. prak. Derm.*, 1906-1907, Bd. 42, 43, 44.

- MEIROWSKY. — Ueber den Ursprung des melanotischen Pigmentes der Haut und des Auges, Leipzig, 1908 (Bibliographie importante).
- MEIROWSKY. — Zur Kenntnis der Fermente der Haut. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1909, Bd. 30, 301.
- MEIROWSKY. — Ueber Pigmentbildung in vom Körper losgelöster Haut Frankf. *Ztschr. f. Pathol.*, 1909, II, 438 (*Ann. de dermat.*, 1911, 572).
- MEIROWSKY. — Ueber den Transport des Pigmentes aus der Haut. *Arch. f. D. u. S.*, 1911, Bd. 109.
- MEIROWSKY. — Ueber den Zusammenhang zwischen Hautorgan und Nebennieren. *Münchn. med. Wchnschr.*, 1911, Bd. 58, 1005.
- MEIROWSKY. — Das Problem der Pigmentbildung im Lichte der neueren Forschungen Blochs und seiner Mitarbeiter. *Derm. Ztschr.*, 1917, 24, 704.
- MEIROW-KY. — Die angeborenen Muttermaler und die Färbung der menschlichen Haut im Lichte der Abstammungslehre, Jena, 1920.
- MERTSCHING. — Histologische Studien über Kerato-Hyalin und Pigment. *Virch. Arch.*, 1889, Bd. 116.
- MEYER, HEINZ. — Experimentelle Untersuchungen über den Abtransport des Hautpigments. *Derm. Ztschr.*, 1921, 32, 348.
- MICHEL. — Mélanodermies biliaires. *Thèse Paris*, 1902.
- MIESCHER. — Ein Beitrag zur epithelialen Genese der malignen Melanome der Haut. *Centralbl. f. allg. Path. u. path. Anat.*, 1919, Bd. 30, 353.
- MIESCHER. — Zur Melaninogenese im Auge der Wirbeltiere. *Verh. d. Schweiz. dermat. Ges. Schweiz. med. Wchnschr.*, 1921, 139.
- MIESCHER. — Die Pigmentgenese im Auge. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1922.
- MIESCHER. — Die Chromatophoren der menschlichen Haut und die Herkunft ihres Pigmentes. *Arch. f. D. u. S.*, 1922.
- MINAMI. — Die Meirowskysche und Bittorfsche Reaktion bei Addisonscher Krankheit, mit Nebenbemerkung über die Pigmentlehre in den letzten Jahren Japan. *Ztschr. f. Derm. u. Urol.*, 1921, Bd. 21, 1.
- MONTGOMERY. — Vitiligo treated with Finsen light. *Journ. cutan. dis.*, 1904, 17.
- MOSER. — Zur Behandlung des Vitiligo mit Lichtbestrahlungen. *Med. Klin.*, 1907, 1363.
- MULON. — Sur le pigment des capsules surrénales chez le cobaye. *C. R. Assoc. Anat.*, 1903; et *Bibliogr. anat.*, 1905, t. XIV.
- MULON. — Modes de formation du pigment coloré dans la corticale surrénale. *C. R. Soc. Biol.*, 1912.
- MULON. — Rapport de la cholestérine avec la pigmentation. *C. R. Soc. Biol.*, 1913.
- MULON. — Du rôle des lipoides dans la pigmentogenèse. *C. R. Soc. Biol.*, 1913.
- NAGELSMIDT. — Vitiligo erfolgreich durch wiederholte Quarzlampenbestrahlung pigmentiert. *Berl. dermat. Ges.*, 22, X, 1920.
- NEHL. — Ueber den Einfluss des Nervensystems auf den Pigmentgehalt der Haut. *Ztschr. f. Klin. Med.*, Bd. 81, 182.
- NEUBERG. — Enzymatische Umwandlung von Adrenalin. *Biochem. Ztschr.*, 1908, VIII, 383.
- NEUBÜRGER. — Ueber postmortale Pigmentbildung der Haut. *Münchn. med. Wchnschr.*, 1920, 741.
- NEUMANN. — Beiträge zur Kenntnis der pathologischen Pigmente. *Virch. Arch.*, 1888.

- NEUMANN. — Nochmals die Pigmentfrage. *Virch. Arch.*, 1904, Bd. 177.
- NEUSSER. — Die Krankheiten der Nebennieren (in *Nothnagel Spez. Path. u. Ther.*, Bd. 18).
- NEUBIGIN. — Colour in Nature. *A study in biology*, London, 1898.
- OBERNDORFER. — Pigment und Pigmentbildung. *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych.*, 1921, 26.
- PARROT. — Note sur la nature de certains cas de masque et quelques autres colorations anormales de la peau. *Gaz. hebdomadaire*, 1869, 116.
- PARRY. — *Dublin med. Press*, 1861.
- PERLS. — Nachweis von Eisenoxyd in gewissen Pigmente. *Virch. Arch.*, 1867.
- PETIT. — Recherches sur les capsules surrénales. *Thèses sciences*, Paris, 1896.
- PHISALIX. — Sur la présence d'une oxydase dans la peau de grenouille verte. *C. R. Soc. Biol.*, 1898, t. L. 793.
- PHISALIX. — Sur le blanchissement des cheveux, des poils et des plumes. *Progrès médical*, 1906, 337.
- PICK. — *Vierteljahresschr. f. Derm. u. S.*, 1884.
- PILLIET. — Capsules surrénales et pigments sanguins. *Arch. de physiol.*, 1895.
- V. POOR. — Ueber die Beziehungen einiger Hautkrankheiten zu der « inneren Sekretion ». *Derm. Wehnschr.*, 1913, Bd. 57, 779-792, 826-832.
- POST. — Ueber normale und pathologische Pigmentierung der Oberhautgebilde. *Virch. Arch.*, 1894, Bd. 135, 479.
- POUCHET. — Des colorations de l'épiderme. *Thèse Paris*, 1864.
- POUCHET. — Des changements de coloration sous l'influence des nerfs. *Journ. de l'Anat. et de la Physiol. norm. et path. de l'hom. et des an.*, 1876.
- POUCHET. — Sur la formation du pigment mélanique. *C. R. Soc. Biol.*, 1880, 1887, 1891, 1892.
- PRENANT. — Observations sur les cellules pigmentaires et sur le pigment des Amphibiens. *C. R. Assoc. Anat.*, Nancy, 1909.
- PRENANT. — Mitochondries de la peau et de la cornée des Amphibiens. *C. R. Assoc. Anat.*, Paris, 1911.
- PRENANT, BOUIN, MAILLARD. — *Traité d'histologie*, Paris, 1904-1911.
- PRZIBRAM, DEMPOWSKI und BRECHER. — Einwirkung der Tyrosinase auf « Dopa ». etc. *Arch. f. Entwickl.-mech. d. Organ.*, 1921, 48.
- QUINCKE. — Ueber siderosis. *Dtsch. Arch. f. Klin. Med.*, Bd. 25.
- RABÉ. — Pathogénie du diabète bronzé. *Presse médicale*, 1902, 183.
- RATMOND. — De la pigmentation dans la maladie d'Addison. *Arch. de Physiol.*, 1892.
- REITTERER. — Sur le lieu et le mode de formation du pigment cutané chez les Mammifères. *C. R. Soc. Biol.*, 1887.
- REITTERER. — Pigment (in *Dictionnaire Dechambre*).
- ROBERT. — Bemerkungen zum Chromatophorum. *Centralbl. f. allg. Pathol.*, 1918, Bd. 29, 273.
- RICHARD. — Des pigmentations d'origine médicamenteuse. *Thèse Paris*, 1898.
- RICHELOT. — Cas de changement périodique de la couleur des cheveux chez une idiote. *Ann. des mal. de la peau*, 1845, II, 224.
- RIEHL. — Zur Kenntnis des Pigments im menschlichen Haar. *Vierteljahresschr. f. Derm.*, 1884.
- ROSSLE. — Der Pigmentierungsvorgang im Melanosarcom. *Ztschr. f. Krebsforsch.*, 1904, Bd. II.

- ROSTAN. — *Bull. de la Fac. de méd.*, 1817, 524.
- SABOURAUD. — Pelade et goitre exophtalmique. *Ann. de dermat.*, 1913, 140.
- SALKOWSKI. — Ueber die Darstellung und einige Eigenschaften des pathologischen Melanins. *Virch. Arch.*, 1920, Bd. 227 et 228.
- SANO und MAKI. — Die Behandlung der Pigmentanomalien der Haut mit Kohlensäureschnee Japan. *Ztschr. f. Derm. u. Urol.*, 1912, Vol. XII.
- SATO. — Beitrag zur Kenntnis des blauen Nävus. *Derm. Wechnschr.*, 1921.
- SCHATTMANN. — Weitere Erfahrungen mit der Quarzlampe. *Dtsche med. Presse*, 1909.
- SCHMIDT (Ch.). — Peau, ferments oxydants et réducteurs. *C. R. Soc. Biol.*, 1906, 678.
- SCHMIDT (M.-B.). — Ueber die Verwandtschaft der hämatogenen und autochthonen Pigmente und deren Stellung zum sogenannten Hämoxidin. *Virch. Arch.*, 1889, Bd. 115.
- SCHMIDT. — Einige Versuche mit Bloch's Dopa an Amphibienhaut. *Derm. Ztschr.*, 1919, 27.
- SCHULTZE (F.-H.). — Weitere Mitteilungen über Oxydase-Reaktionen an Gewebsschnitten. *Münchn. med. Wechnschr.*, 1910, 2171.
- SCHWALBE. — Ueber die Hautfarbe des Menschen und der Säugethiere. *Dtsche med. Wechnschr.*, 1892.
- SÉDAD. — Sur la nature de la pigmentation cutanée par le traitement radio-logique. *Thèse Genève*, 1917.
- SERGEANT. — L'insuffisance surrénale devant les récentes critiques des physiologistes. *Presse-médicale*, 1921, 813.
- SÉZARY. — Pathogénie et sémiologie des mélanodermies du type addisonien. *Presse médicale*, 1921, 281.
- SOLGER. — Der Hautfarbstoff als Schutzmittel und der partielle Albinismus. *Derm. Ztschr.*, 1906, 282.
- SOLGER. — Beziehungen zwischen Licht- und Hautfarbstoff. *Strahlentherapie*, Bd. II, 93.
- SOUQUES. — Zona intercostal suivi de pigmentation. *Soc. de neurol.*, 3, II, 1921.
- STAFFEL. — Die Genese des Hauptpigments. *Verh. d. deutsch. path. Ges.*, Dresden, 1907; Jena, 1908.
- STEIN. — Ueber experimentell erzeugtes Pigment in Vitiligo. *Arch. f. D. u. S.*, 1909, Bd. 97, 163.
- SWINGLE. — The relation of the pars intermedia of the hypophysis to pigmentation changes in anuran larvæ. *Journ. of exp. Zool.*, 1921, Bd. 34, 119-141.
- V. SZILY. — Ueber die Entstehung des melanotischen Pigments im Auge der Wirbeltierembryonen und in Chorioidealsarkomen. *Arch. f. mikrosk. Anat.*, 1911, Bd. 77, 87.
- TANAKA. — Beitrag zur Kenntnis der menschlichen Hautpigmentierung. *Wien. Klin. Wechnschr.*, 1911, Bd. 24, 479.
- THAON. — L'hypophyse à l'état normal et dans les maladies. *Thèse Paris*, 1907.
- TORRAGA. — La rigenerazione delle cellule pigmentate cutanee. *Arch. f. Entwick.-mech. d. Organism*, 1914, Bd. 40, 131.
- TREUHERZ. — Ueber die melanotischen Tumoren. *Ztsch. f. Krebsforsch.*, 1921 (Bibliographie importante).
- TUCZEK. — Ueber die Beziehungen der Nebennierenpigmentation zur Hautfarbe. *Beitr. z. path. Anat.*, Bd. 58, 250.

- TURCHINI et LADREYTT. — La formation de la mélanine dans la poche du noir de la seiche. *Soc. de Biologie*, 19, XI, 1921.
- UNNA. — Ueber das Pigment der menschlichen Haut. *Monatsh. f. prak. Derm.*, 1885.
- UNNA und GOLODETZ. — Biochemie der Haut (in *Oppenheimer Handbuch der Biochemie Ergänzungsbd.*, p. 347, Jena, 1913).
- VARIOT (M.-G.). — Expériences sur la régénération des épithéliums pigmentaires. *Bull. Soc. d'Anthropol.*, 1889.
- VARIOT (M.-G.). — Observations sur la pigmentation cicatricielle des nègres. *Bull. Soc. d'Anthropol.*, 1889.
- VARIOT et DESFOSSÉS. — Pigment de la Seiche. *C. R. Soc. Biol.*, 1881.
- VER EECHE. — Nouvelle contribution à l'anatomo-physiologie du thymus chez la grenouille. *Ann. de la Soc. de méd. de Gand*, 1899, 78.
- VILLIEJEAN. — Pigments et matières colorantes de l'économie animale. *Thèse d'agrég.* Paris, 1886.
- VINCENT. — On the results of extirpation of the thymus gland. Prel. communic. *Journ. of physiol.*, 1903, 30.
- VULPIAN. — Leçons sur l'appareil vasomoteur, Paris, 1875, t. II.
- VULPIAN. — Les mélanodermies. *Thèse Paris*, 1896.
- WEIDENREICH. — Die Lokalisation des Pigmentes und ihre Bedeutung in Ontogenie und Phylogenie der Wirbeltiere. *Ztschr. f. Morphol. u. Anthropol.*, 1912.
- WHITFIELD. — *Brit. Journ. of dermat.*, 1918, Vol. 30, 1.
- WIDMARK. — Om ljusets inverkan på huden. *Biolog. fören. förhandl. Sthm.*, 1888-1889.
- WIETING und HAMDI. — Ueber die physiologische und pathologische Melaninpigmentierung und den epithelialen Ursprung der Melanoblastome. *Ziegler's Beitr.*, 1907, Bd. 42, 23.
- WINCKLER. — Zur Frage nach der Ursprung des Pigmentes. *Mitteil. aus d. embryol. Inst. d. Univers. Wien.*, 1892.
- WINKLER. — Studien über Pigmentbildung. *Arch. f. Entw.-mech. der Organ.*, 1911, Bd. 29.
- WINTERNITZ. — Einige Versuche und Bemerkungen zur Lehre vom schwarzen Hautfarbstoff. *Arch. f. D. u. S.*, 1918, Bd. 126, 252.
- WISE and ABRAHOWITZ. — Phenolphthalein eruptions. *Arch. of dermat.*, 1922 (March).
- WITH. — Studier over lysets virkning ved Vitiligo. *Hospitalstid.*, 1920, 182.
- WITH. — Studies on the effect of light on vitiligo. *Brit. Journ. of dermat.*, 1920, 145.
- WORTH. — De la pigmentation des muqueuses dans la mélanodermie phtiriasique et du diagnostic différentiel de cette affection avec la maladie d'Addison. *Thèse Paris*, 1906-1907, n° 312.
- WUHRMANN. — Untersuchungen über die Beeinflussung des pigmentbildenden Oxydationsfermentes (Dopaoydase) der Meerschweinchenhaut durch physiologische und chemische Einwirkungen. *Diss. Basel*, 1917.
- WICHGEL. — [Recherches comparées sur la pigmentation de la peau et la composition des urines]. *Nederl. Tijdschr. voor Geneesk.*, 6 sept. 1902.
- YOSHIDA. — Chemistry of lacquer (urushi). *Journ. of the pharm. Soc.*, 1883, Vol. 34, 472.
- ZARATOFF-ZARAFIDI (Mlle). — Contribution à l'étude du pigment animal. Résumé des connaissances actuelles. *Thèse Genève*, 1913.

ENCORE UN CAS DE DENT D'HUTCHINSON UNILATÉRALE

Par A. LYON, interne des hôpitaux

M. le Pr. Audry a rapporté ici même deux cas de dent d'Hutchinson unilatérale; en voici une nouvelle observation.

M... Gabriel, Agé de 16 ans et demi, entre à la Clinique Dermatologique pour blennorrhagie; intelligent, bien développé, il est depuis son enfance porteur d'un testicule gauche légèrement augmenté de volume, du fait d'un certain degré d'hydrocèle; son œil gauche, dont l'acuité n'est que de $2/3$, présente des synéchies, traces d'une iritis ancienne; il se plaint en outre d'avoir les jambes lourdes le soir.

Sa dentition est mauvaise: la première molaire inférieure gauche, la prémolaire inférieure droite, la première molaire supérieure droite sont tombées, atteintes de carie; à la mâchoire supérieure, les incisives latérales, l'incisive médiane gauche sont normales; il n'en est pas de même de l'incisive médiane droite.

Cette dent, de forme à peu près régulière et de largeur normale, tranche par sa couleur gris-jaunâtre sur le reste de la dentition; son bord libre présente une légère encoche médiane, mais surtout sa longueur est à celle de sa congénère médiane comme 3 est à 5.

Son bord interne arrive au contact du bord externe de la médiane gauche dans sa partie inférieure, mais s'en écarte en haut de deux bons millimètres; son implantation est donc oblique de dehors en dedans.

Plus courte de près d'un tiers que l'incisive latérale droite, elle s'en écarte légèrement à son extrémité inférieure. En résumé, c'est une dent d'Hutchinson mais non typique car elle n'est pas ovale.

Ce malade présente enfin une R. W. faible, mais nettement positive dans le sang et nous avons retrouvé à l'hospice de La Grave son père, atteint de tabès avec paraplégie spasmodique, R. W. + dans le sang et le liquide céphalo-rachidien; sa mère, morte à 53 ans d'affection indéterminée, a mené à terme six grossesses et fait en dernier une fausse couche; l'aîné des enfants est aveugle (nous n'avons pu le voir), le troisième est mort de méningite à sept mois.

Notre malade a été mis en traitement et une injection de 0,30 de novarsénobenzol a entraîné une diminution rapide de l'hydrocèle vaginale; le malade nous a échappé avant que nous eussions pu examiner son liquide céphalo-rachidien.

Voilà donc un troisième cas de dent d'Hutchinson unilatérale recueilli dans un seul service : on peut supposer qu'ils sont plus fréquents qu'on ne le croit. Outre leur intérêt pratique, ces malformations unilatérales peuvent fournir d'intéressants arguments au sujet de la pathogénie de l'incisive d'Hutchinson : s'il est possible en effet de rattacher à des troubles endocriniens les stigmates dystrophiques symétriques tels que le tubercule de Carabelli, l'agénésie des incisives médianes supérieures, etc., il paraît plus logique de rapporter des cas tels que le nôtre à une localisation des spirochètes pâles dans le bourgeon intermaxillaire ou dans le follicule dentaire.

Les indications qui suivent se rapportent toutes à des articles parus dans ces *Annales*.

CH. AUDRY. — Sur une dent d'Hutchinson unilatérale (février 1914).

CH. AUDRY. — Encore un cas de dent d'Hutchinson unilatérale (janvier 1916).

CADENAT. — Agénésie d'une ou des deux incisives latérales supérieures (octobre 1921).

J. NICOLAS, G. MASSIA et D. DUFASQUIER. — Le syndrome syphilitique du bourgeon incisif (juillet 1922).

REVUE DE SYPHILIGRAPHIE

I. — Etude sur la syphilis nerveuse.

Observation anatomique et clinique d'une méningo-encéphalite précoce aiguë syphilitique avec spirochètes (Über eine klinisch und anatomisch untersuchten Fall von Meningitis cerebrospinalis acuta syphilitica (mit positivem Spirochätenbefund im Frühstadium der Lues), par NONNE. *Med. Klinik*, 1921, p. 1501. *Analysé in Zentralblatt für innere Medizin*, 1922, n° 18, p. 311.

Homme de 48 ans, infecté en octobre 1920, traité énergiquement en novembre de la même année (16 inject. de néosalvarsan et 12 inject. de Hg.) 6 mois après la contamination, méningite aiguë, mort en 10 jours. A l'autopsie : leptoméningite violente caractérisée par une intense infiltration de lymphocytes, de leucocytes, de cellules plasmiques, une vascularite aiguë et la présence de spirochètes.

Nonne se demande si le salvarsan n'a pas joué un rôle étiologique.

CH. AUDRY.

Syndrome syringomyélique au cours de la période précoce de la syphilis (Rückenmarkeskrankung im Frühstadium der Syphilis unter dem Bilde der Syringomyelie), par K. MENDEL et H. EICKE. *Berl. Klin. Woch.*, 1921, n° 41. *Analysé in Zentralblatt für Haut-und Geschlechtskrankheiten*, 1922, t. III, p. 316.

Un homme de 40 ans, atteint de chancre syphilitique, ayant reçu trois injections de Salvarsan, présente à ce moment des accidents nerveux qui s'améliorèrent avec l'achèvement du traitement. L'examen neurologique indiquait des symptômes du type syringomyélique (troubles de la sensibilité, perte de la sensation de chaleur, troubles de l'éjaculation, etc.). Les symptômes anormaux occupaient la jambe gauche. Il existait probablement une lésion dans la partie inférieure de la substance grise (myélite phlébitique ? neurorécidive, etc.).

CH. AUDRY.

Tabes pendant la période précoce de la syphilis (Tabes bei Lues des Frühstadium), par H. FURS. *Dermatologische Wochenschrift*, 1921, n° 27, p. 721.

Dans les deux premiers cas, il s'agit de tabes débutant 6 mois après le chancre.

Dans les 2 autres, il s'agissait de syphilis secondaire de date indéterminée, et offrant des signes de tabes incipiens.

A propos de ces derniers, F. rappelle les cas publiés de tabétiques ayant subi une réinfection syphilitique.

Schacherl a déjà signalé ces tabes précoces dont le pronostic ne s'est pas mauvais.

CH. AUDRY.

Syphilis de la région du métencéphale et du mésocéphale simulant l'encéphalite épidémique, par MM. GUILLAIN, JACQUET et LÉCHELLE. *Soc. médicale des hôpitaux*, 28 janvier 1921.

La malade qui fait l'objet de cette communication présentait la

symptomatologie suivante : paresthésies, fourmillements dans l'hémiface gauche, sensation de chaleur cutanée, de froid sur la muqueuse bucco-linguale, hypoesthésie tactile dans le domaine de l'ophtalmique, ptosis léger de la paupière gauche. Tous les réflexes tendineux sont normaux. La pupille gauche ne réagit pas à la lumière. Les 2 pupilles réagissent à l'accommodation. Le liquide céphalo-rachidien contient 0 gr. 70 d'albumine, 10 lymphocytes par millimètre cube, le B.-W. et la réaction du benjoin sont positifs. Le traitement arsenical et mercuriel amenèrent une amélioration progressive des symptômes. Les auteurs insistent sur la valeur du signe d'Argyll-Roberston et de la réaction de B.-W. du liquide céphalo-rachidien pour établir le diagnostic de syphilis du névraxe.

Contrairement à MM. Guillaïn et Sicard qui n'ont pas observé de signe d'Argyll-Roberston dans l'encéphalite épidémique, M. Netter soutient d'après ses observations ainsi que celles d'Economo, et de Nonne que la constatation de ce signe est possible dans l'encéphalite. Il peut même persister après la guérison apparente de la maladie. Il conclut qu'il convient de penser à l'encéphalite en présence du signe d'Argyll-Roberston quand le B.-W. est négatif dans le sang et le liquide céphalo-rachidien.

MM. Achard et Lortat Jacob ont également noté le signe d'Argyll dans l'encéphalite. Il n'en reste pas moins que ce signe conserve la plus grande valeur dans la séméiologie des affections syphilitiques du névraxe, et qu'il permet souvent de reconnaître une syphilis ancienne ou ignorée du malade et de rapporter à cette syphilis certaines lésions viscérales actuelles.

H. RABEAU.

Les manifestations syphilitiques nerveuses précoces postarsenicales, par M. R. LAKAYE. *Archives médicales belges*, juillet 1920.

L. apporte 7 observations de méningo et neuro-récidives après un traitement régulier de malades traités au début de la période de généralisation, alors que le B.-W. était nettement positif. Ces neuro-récidives ne font donc pas toujours suite à un traitement arsenical pour syphilis secondaire. Les accidents se déclarent brusquement en général 3 à 4 semaines après la dernière injection de la 1^{re} série. Dans 5 cas le B.-W. du sang était négatif, c'est dire la valeur qu'on peut accorder à une séro-réaction négative, lorsqu'elle suit de près une cure arsenicale. Les malades avaient reçu un traitement régulier, la dose totale de novarsénobenzol variant entre 3 gr. 90 et 5 gr. 40.

L. estime que le meilleur préventif des neuro-récidives est le traitement mixte hydrargyro-arsenical, que MM. Thibierge, Ravaut et Troisfontaines conseillent et emploient depuis longtemps déjà.

H. RABEAU.

Les méningites aiguës et subaiguës dans l'hérédosyphilis (Las meningitis agudas y subagudas en heredosifilis), par UMBERT. *Actas Dermosifiliograficas*, 1^{re} année, n^{os} 1 et 2, p. 53.

Il est de notion courante qu'un très grand nombre d'hérédosyphilitiques meurent de méningite syphilitique et cependant on n'en pos-

sède pas d'observation probante. Lorsque le nouveau-né présente des signes caractéristiques d'infection et succombe après quelques heures ou quelques jours d'une vie précaire, avec des symptômes méningés, ceux-ci ne sont pas une raison suffisante pour attribuer à la seule méningite une mort, conséquence fatale de la cachexie et de l'infection générale de l'organisme. Ce diagnostic est plus raisonnable dans les cas où les stigmates d'hérédosyphilis sont nuls ou minimes. Encore l'évolution des accidents permet-elle d'en douter, d'autant que les autopsies révèlent en pareil cas des lésions vasculaires ou gommeuses et qu'un processus purement méningé n'y a jamais été observé.

La méningite subaiguë est décrite par nombre d'auteurs sans en fournir de preuves absolument convaincantes. Les seuls cas à peu près indiscutables sont celui de Widal et Le Sourd et ceux de Ravaut.

La curabilité des syndromes méningés de l'hérédosyphilis dépend de l'intensité de l'infection plus que de la forme anatomopathologique. *Les cas favorables sont ceux dans lesquels une infection directe a déjà permis une survie notable; les chances de guérison augmentent avec l'âge de l'enfant et la précocité du diagnostic. Il ne faudra pas oublier la possibilité et peut-être la fréquence chez les hérédos de méningites vulgaires et dans lesquelles la syphilis peut tout au plus jouer un rôle prédisposant.* PELLIER.

Etude sur la neurosyphilis familiale (Studies in familial neurosyphilis), par MOORE et KEIDEL, *The Journ. of the American Med. Assoc.*, 2 juillet 1921, p. 1.

Dans le but de contrôler la réalité du neurotropisme de certains tréponèmes, M. et K. ont examiné les conjoints de 50 malades atteints de syphilis nerveuse. Sur 22 conjoints de paralytiques généraux 16 (72 o/o) avaient la syphilis et parmi eux, 11 (68 o/o) une syphilis nerveuse. Sur 8 conjoints de tabétiques 6 avaient la syphilis et 4 d'entre eux une syphilis nerveuse. Dans le groupe des malades présentant une syphilis nerveuse à localisation méningo-vasculaire, sur 22 conjoints, 18 (81 o/o) avaient la syphilis mais 6 d'entre eux seulement avaient des déterminations nerveuses. Sur le nombre total de 52 conjoints de sujets atteints de neurosyphilis, 40 (76 o/o) étaient donc syphilitiques et 21 d'entre eux présentaient des syphilis nerveuses. Il est à noter que dans 7 cas la syphilis du conjoint était asymptomatique et qu'elle ne fut révélée que par l'examen direct du liquide céphalo-rachidien. Il semble donc que la fréquence de la syphilis nerveuse chez les conjoints des malades atteints de syphilis nerveuse du type parenchymateux doive confirmer l'hypothèse de la dualité du tréponème. Il n'en est pas de même dans les syphilis nerveuses du type méningo-vasculaire où la syphilis nerveuse du conjoint est moins fréquente. Pratiquement, il résulte de cette étude qu'il est utile d'examiner le liquide céphalo-rachidien de tout conjoint de malades présentant une syphilis nerveuse — cet examen permettra de dépister un certain nombre de syphilis nerveuses latentes. S. FERNET.

Spécificité ou non spécificité du signe d'Argyll-Robertson, par M. L. BABONNEIX. *Gazette des hôpitaux*, 26 mars 1921.

Deux opinions ont été soutenues à ce sujet :

1^o Ce signe ne s'observe jamais que chez des sujets atteints de syphilis ou parasymphilis nerveuse. Il est donc pathognomonique ;

2^o Tout en s'observant surtout dans la syphilis et la parasymphilis, il peut se rencontrer quoique rarement, dans un certain nombre d'états morbides, n'affectant avec l'infection due au tréponème aucune relation de causalité. Il n'est donc pas pathognomonique.

B. a étudié les observations invoquées par les partisans de la non spécificité. Un certain nombre de ces observations est à rejeter. Dans les autres la syphilis ne semble pas en jeu à première vue. Le signe d'Argyll a été observé, à la suite de traumatismes orbitaires, crâniens, rachidiens, au cours d'affections pédonculaires, au cours de la syringomyélie, de l'alcoolisme chronique, de l'encéphalite léthargique, au cours d'affections nerveuses diverses, au cours d'infections générales, du diabète, d'intoxication par l'oxyde de carbone. B. discute tous ces cas et les classe en trois catégories : a) cas où la syphilis intervient peut-être, b) cas où le diagnostic d'affection nerveuse étrangère à la syphilis est, sinon absolument certain, du moins très vraisemblable. Ils constituent la majorité, c) cas où le signe d'Argyll existait à l'état isolé.

Cependant les cas sont assez exceptionnels pour qu'en pratique la constatation de ce symptôme *signifie syphilis nerveuse et doive, dans l'immense majorité des cas, faire orienter le traitement en conséquence.*

H. RABEAU.

Tabès avec syphilide cutanée (Tabes dorsalis plus tertiary cutaneous syphilis) par BAKER-BESON. *The Journ. of the American Med. Assoc.*, 20 mai 1922, p. 1537.

B.-B. cite le cas d'un homme de 57 ans, ayant contracté la syphilis en 1898, insuffisamment traité, qui présentait des signes incontestables de tabès et une syphilide tertiaire tuberculo-serpigineuse du dos.

S. FERNET.

Considérations pathogéniques sur la paralysie générale, par M. L. MARCHAND, *Presse Médicale*, 31 août 1921.

Il semble bien, dit M., que la paralysie générale apparaît principalement chez les syphilitiques, mais qu'elle serait due à un autre agent infectieux que le tréponème. Le nouvel agent, probablement un virus filtrant ou invisible, se fixerait grâce à un terrain spécial préparé par une infection antérieure, le plus souvent par l'infection syphilitique, acquise ou héréditaire, dans le tissu conjonctivo-vasculaire des méninges et du cerveau.

H. RABEAU.

Syphilis et liquide céphalo-rachidien (Syphilis und Liquor) par NONNEX, FINGER et KYRLE, SACHS, KAFKA. Compte rendu du Congrès de l'Association allemande de dermatologie (avril 1922). *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1922, t. CXXXVIII, p. 8 et suivantes.

Ce sont quatre rapports qui ne contiennent naturellement guère de

données nouvelles, mais qui, rédigés à des points de vue divers par des auteurs dont la compétence est indiscutable, sont d'une lecture précieuse ; ils permettent de trouver réunis les éléments actuels de nos connaissances actuelles ou plus exactement un résumé des travaux allemands à ce sujet.

Le premier rapport, celui de Nonne, a un objet très général, ainsi du reste que celui de Finger et Kyrle, ce dernier envisageant plus particulièrement les altérations du liquide céphalo-rachidien pendant la syphilis plus ou moins récente. Sachs a exposé la question au point de vue sérologique, et Kafka s'est occupé de la technique des méthodes d'exploration.

De tels travaux ne sont pas susceptibles d'analyse, puisqu'ils ne constituent en somme que d'excellentes revues générales ; mais je répète que le lecteur désireux de connaître les travaux allemands (et ceux-là seuls) sur la question les trouveront résumés et critiqués, et pourront ainsi économiser beaucoup de temps et d'efforts.

CH. AUDRY.

Note sur une nouvelle méthode de traitement des myélites et principalement du tabès, par M. BERNARD. *Gazette des hôpitaux*, 7 mai 1921.

Elle consiste à prélever par ponction lombaire 10 centimètres cubes de liquide céphalo-rachidien. Après trois chauffages à 55°, le liquide est réinjecté par voie épидurale. L'opération est renouvelée au bout de 4 jours. L'auteur dit avoir observé des résultats immédiats satisfaisants : diminution des douleurs, bon sommeil, soulagement très marqué.

H. RABEAU.

Les doses de mercure et de salvarsan pour voie rachidienne. Accidents consécutifs (Las dosis de mercuriales y salvarsanes por via intraraquea; accidentes consecutivos), par SAINZ DE AJA. *Actas Dermosifiliograficas*, avril-mai 1920, p. 145.

Sur soixante-dix-huit injections A. a observé trois paralysies vésico-rectales, deux par le mercure et l'autre par le salvarsan. Un autre sujet a présenté des phénomènes de parésie. L'accident le plus grave survient chez un malade atteint de névrite optique double qui, après injection de cinq milligrammes de cyanure de Hg, perdit rapidement la vision, fut pris de grandes douleurs et succomba huit heures après l'injection. L'autopsie montra du côté des méninges une réaction de Herxheimer des plus intenses.

Le cyanure doit être abandonné à cause de l'intensité des réactions au profit du benzoate et du bichlorure en solutions physiologiques et diluées le plus possible dans le liquide céphalo-rachidien. Le dosage par milligrammes est exagéré et doit être remplacé par le dixième de milligramme.

En général, le mercure est plus mal toléré que les arsenicaux ; la dose d'un milligramme de sel mercuriel semble au point de vue des réactions, équivalente à trois milligrammes de composé arsenical.

PELLIER.

Drainage spinal sans ponction lombaire (Spinal drainage without lumbar puncture), par CORLUS, O'CONNOR, LINCOLN et GARDNER, *The Journ. of the Amer. Med. Assoc.*, 28 janv. 1922, p. 264.

Les récents travaux de Weed et Mekibben, de Foley et Pudman ont montré que l'injection intraveineuse d'une solution hypertonique de chlorure de sodium donne lieu à une ascension brusque de la pression céphalo-rachidienne immédiatement suivie d'une chute de cette pression. La pression reste faible pendant environ 6 heures, puis elle augmente pour revenir à son état normal vers la 10^e heure. Ces phénomènes sont attribués à des échanges osmotiques : le sérum sanguin, devenu hypertonique à la suite de l'injection, emprunte de l'eau au liquide céphalo-rachidien, d'où baisse de la pression. Puis, le taux normal du sang en chlorure de sodium étant rétabli, le liquide céphalo-rachidien se reforme aux dépens du sérum sanguin.

Les auteurs ont utilisé ces constatations pour réaliser une nouvelle méthode de traitement de la syphilis nerveuse. Ils ont pensé qu'en injectant de l'arsénobenzol dans les veines pendant la période de restauration du liquide céphalo-rachidien, on favoriserait sa pénétration au niveau des centres nerveux. 28 malades ont été soumis à ce traitement. Ils recevaient d'abord une injection intraveineuse de 100 cc. de solution de chlorure de sodium à 15 o/o. Cette injection était suivie d'une sensation de chaleur, d'une accélération du pouls, de polyurie, mais dans aucun cas ces phénomènes n'ont pris de proportions inquiétantes. Six heures après l'injection hypertonique, on injectait à ces malades 0,90 cgr. de néoarsphénamine. Une ponction lombaire était pratiquée une ou deux heures après pour mesurer la pression intra-rachidienne et pour doser l'arsenic. Chez la plupart des malades, ce traitement a été répété tous les 8 jours 5 à 6 fois et la ponction lombaire n'a été pratiquée qu'une fois, 2 heures après la dernière injection.

Les auteurs ne signalent pas les résultats cliniques de ce traitement. Ils se bornent à dire qu'il est absolument inoffensif. L'examen du liquide céphalo-rachidien a montré que cette méthode favorisait, en effet, la pénétration de l'arsenic. Chez 26 malades sur 28 (93 o/o), on a trouvé des traces et jusqu'à 0,01 mgr. d'arsenic par centimètre cube, tandis qu'après les injections simples de néoarsphénamine on ne trouve de l'arsenic que dans 43 o/o des cas. Il semble donc, qu'avec cette méthode, la pénétration de l'arsenic dans le liquide céphalo-rachidien est plus constante qu'avec toutes les méthodes appliquées antérieurement.

S. FERNET.

II. — Etude parasitologique.

Importance de la méthode d'éclairement dans la recherche des microorganismes (Die Bedeutung der Leuchtbildmethode zur Darstellung von Microorganismen), par E. HOFFMANN, *Dermatologische Zeitschrift*, 1921, t. XXXIII, p. 1.

Il s'agit de l'examen de préparations et de coupes colorées avec l'éclairage à fond sombre de l'ultra-microscope. H. commence par

répondre à quelques réclamations de priorité. Il insiste, ensuite sur les avantages et l'utilisation de son procédé, et sur l'utilité de l'interposition d'un verre mat placé entre le miroir du microscope et la source lumineuse. En examinant des coupes imprégnées par les méthodes argentiques, on voit particulièrement bien les spirochètes, les bacilles de la tuberculose, de la lèpre.

Le Giemsa rapide sur des coupes mêmes de tissu non fixé donne aussi d'excellents résultats, meilleurs encore si on utilise une méthode (osmium, Giemsa, tannin). Pour les spirochètes de la bouche, il recommande (toujours sur les coupes minces non fixées) fuchsine phéniquée et bleu de méthylène. CH. AUDRY.

Placentas syphilitiques et phagocytose de tréponèmes, par Y. MANOUÉLIAN. *Gynécologie et obstétrique*, tome III, 1921, n° 1.

Les recherches histomicrobiologiques ont montré que dans la syphilis héréditaire, le tréponème existe rarement dans le placenta et le cordon. Lorsqu'il existe il y a toujours chez le fœtus des manifestations syphilitiques avec pullulation de tréponèmes. Ces faits sont dus à ce que « dans le placenta fœtal il existe une phagocytose intense par les éléments mobiles : macrophages, polynucléaires neutrophiles et éosinophiles du sang ainsi que par les cellules fixes : endothéliums des capillaires ». Ainsi qu'on le voit sur les belles figures de ce travail, la plupart des parasites sont inclus dans le cytoplasme des éléments précités. On trouve des tréponèmes typiques, et aussi des formes enroulées, des granules. Cette phagocytose intense au niveau des capillaires placentaires explique leur rareté dans le placenta, alors qu'ils sont très nombreux dans les organes du fœtus héredo-syphilitiques. H. RABEAU.

Tréponème pâle et phlébite syphilitique, étude clinique et histomicrobiologique de la phlébite syphilitique et de la veine ombilicale, par Y. MANOUÉLIAN. *Gynécologie et obstétrique*, tome III, 1921, n° 6.

Une femme saine en apparence, mais présentant un hydramniotrisé abondant accouche d'un enfant de 1.350 grammes, qui meurt 4 heures après sa naissance. Le fœtus cyanosé, œdématié ne présente pas de lésions de la peau ni des muqueuses. Le placenta épais blanchâtre volumineux pèse 750 grammes. Le cordon est gros. A l'œil nu on constate un liseré jaunâtre au niveau de la veine ombilicale, un caillot rouge occupe toute la lumière de la veine. La coupe montre une périphlébite, endophlébite et surtout mésophlébite intense d'origine syphilitique. Les tréponèmes fourmillent, mais on constate une dégénérescence de ces tréponèmes de plus en plus accusée depuis la lumière du vaisseau jusqu'à la périphérie de la zone inflammatoire. Donc mère saine en apparence, fœtus sans lésion ni tréponème dans ses organes, seul le cordon atteint d'une vive inflammation localisée uniquement au niveau de la veine ombilicale où fourmillent les tréponèmes. « Ne serait-ce pas là, dit l'auteur, l'accident primaire, le chancre d'une syphilis décapitée » ?

H. RABEAU.

Spirochètes pâles dans les sécrétions du col utérin au cours de la syphilis primaire et secondaire (*Spirochaeta pallida* im Cervixsekret bei primärer und sekundärer Lues), par Melle FUCHS, Compte rendu du Congrès de l'Association allemande de dermatologie de 1922, *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, 1922, t. CXXXVIII, p. 238.

F. a signalé que l'on pouvait trouver des spirochètes sur le col de femmes ayant des rapports sexuels avec des hommes en état de syphilis floride. Cependant un certain nombre de ces femmes (4 sur 12) étaient et restèrent indemnes de tout accident clinique du sérologique. Depuis lors, elle a recherché ces mêmes spirochètes chez d'autres femmes atteintes elles-mêmes de syphilis floride. Mais on y trouve plusieurs variétés de spirochètes. Cependant, elle a trouvé des spirochètes pâles vrais dans un bon nombre de cas (26 fois sur 80 femmes atteintes de syphilis secondaire).

Il est probable que ces spirochètes proviennent le plus souvent de manifestations utérines, comme l'ont vu Gellhorn et Ehlenfst; il y a lieu de remarquer que dès 1909, Graefenberg avait vu des spirochètes dans les sécrétions du col.

Dans tous les cas, que les spirochètes proviennent d'une lésion syphilitique ou qu'ils subsistent d'un coït infecté avec une femme restée saine, ces constatations expliquent maints cas de contaminations contractées avec des femmes en apparence complètement saines.

CH. AUDRY.

Recherches expérimentales sur la durée de la vie du spirochète pâle sous l'influence de divers modes de traitement (Experimentelle Untersuchungen über die Lebensdauer der *Spirochaeta pallida* unter Einwirkung verschiedener Behandlungsweisen.), par E. RUSIN et S. V. SZENT-KIBALGI, *Dermatologische Wochenschrift*, 1922, n° 4, p. 84 et n° 5, p. 107.

Les auteurs rappellent les recherches antérieures et particulièrement celles de Fantl qui avait annoncé que dans certains cas la vitalité du spirochète était augmentée par le traitement mercuriel. De leurs propres recherches ils concluent que par le traitement mercuriel seul, les lésions sont lentement modifiées, les spirochètes subissant eux-mêmes des modifications parallèles à celles des tissus, de telle sorte que Hg aurait une action sur la résorption des éléments pathologiques, mais que son action spirillicide serait fort douteuse. Cependant, ils ne confirment pas le point de vue de Fantl. Hg joue un rôle à peu près nul dans une cure Hg et As. Il reste cependant certain que les réactions vives font défaut si Hg précède As, ce que Lescur considère comme défavorable. Dans la cure par le Salvarsan, non seulement les spirochètes disparaissent promptement, mais encore leur vitalité est considérablement diminuée; ils succombent bien plus vite dans le sérum. L'adjonction du sublimé (Linser) n'ajoute rien au Salvarsan.

CH. AUDRY.

Biologie de la syphilis, par le professeur DIND, *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*, 1^{er} décembre 1921.

Dans une vue d'ensemble D. expose ses opinions sur la biologie de la syphilis et tout particulièrement sur la pathogénie des accidents cutanés et muqueux des périodes primaire et secondaire. Partant des modifications allergiques que font naître dans la peau la tuberculose et la trichophytie profonde, il s'attache à démontrer l'importance de l'allergie cutanée dans la morphologie et l'évolution du chancre et des syphilides secondaires. Cette allergie ferait défaut au niveau des muqueuses; ainsi s'expliqueraient certaines particularités morphologiques des accidents situés sur les muqueuses buccales et génitales, en opposition avec l'aspect que présentent les accidents du même stade lorsqu'ils siègent sur la peau. Nulle au niveau des muqueuses, maximale dans la peau, l'allergie est d'intensité moyenne au niveau des zones de transition muco-cutanées.

H. JAEGER.

III. — Réactions sérologiques.

Encéphalite épidémique et réaction de Bordet-Wassermann. par MM. DUHOT et CRAMPON. *Comptes rendus Société de biologie*, 29 avril 1921.

A l'encontre des résultats généralement publiés, D. et C. ont trouvé dans 6 cas sur 32 un B.-W. positif dans le liquide céphalo-rachidien. La réaction était d'ailleurs atypique, irrégulière durant l'affection, s'atténuant fréquemment, disparaissant à la convalescence, quelquefois avant. Toujours le B.-W. du sang était négatif. La réaction du bœuf fut négative dans tous ces cas.

H. RABEAU.

Réaction de Wassermann et réaction de Meinicke, non spécifiques, consécutives au traitement par la digitale (Positive unspezifische Wassermannsche und Meinickesche Reaktionen als Folge von Digitalis therapie), par K. BAUER, *Wiener Klinische Wochenschrift*, 1922, n° 8, p. 173.

Chez 16 malades atteints de pneumonie ou de lésions cardiaque et antérieurement porteurs d'une R. W. — et d'une R. M. — B. a vu souvent après 10 jours de traitement par la digitale une R. W. + et une R.-M. +, et cela en dehors de la syphilis. Il faut donc éviter de faire des examens sérologiques de ce genre chez les sujets en cours de traitement. Tantôt cette R. W. et cette R. M. provoquées par la digitale, sont faibles, tantôt elles sont complètes, mais toujours éphémères. Du reste, le phénomène ne se produit pas toujours.

CH. AUDRY.

Le domaine de la syphilis et la réaction de Bordet-Wassermann. Nature syphilitique de l'épilepsie essentielle, par M. G. LEREDDE *Presse Médicale*, 30 novembre 1921.

Toute affection qui s'accompagne habituellement d'une séro-réaction négative ne doit pas être de ce fait exclue du domaine de la syphilis. La fréquence de la séro-réaction syphilitique, dans une affection donnée ne permet pas de connaître celle de la syphilis même, toujours supérieure à la fréquence de la réaction de Bordet-Wassermann. Il faut ajouter aux données du laboratoire, tout à fait insuffisantes, celles qu'apportent l'étude clinique lorsqu'on veut étudier la syphilis héréditaire.

Fournier avait déjà il y a une trentaine d'années affirmé l'origine syphilitique de l'épilepsie essentielle, dans certains cas; L. pense que la nature syphilitique est indiscutable dans la plupart des cas; Il apporte le résumé de 14 observations recueillies par lui depuis 1913, 6 ont trait à des syphilitiques certains. Les autres sont considérés par lui comme des hérédo-syphilitiques du fait des stigmates, de l'enquête familiale qui doit être très poussée, de l'épreuve thérapeutique. L'épilepsie n'est pas une maladie mais une affection localisée, un syndrome, qui est fréquemment d'origine et de nature syphilitique, dû, parfois à l'infection syphilitique, plus souvent à l'infection héréditaire, que la séro-réaction soit ou non positive.

H. RABEAU.

Sur une modification plus sensible de la réaction de Wassermann (Uebereine empfindlichere Modifikation der Reaktion nach Wassermann), par W. KARMIN. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, t. CXL, p. 336, 1922.

K. propose la technique suivante :

Alexine : 0 cc. 3 d'une dilution au 1/10 d'un mélange de plusieurs sérums de cobayes (sans dosage préliminaire).

Amboccepteur : sérum de chien anti-mouton, en quantité fixée par dosage.

Antigène : extrait alcoolique de cœur de bœuf; antigène A et B. B plus fort que A., tous deux dilués au 1/5^e, 0 cc. 5 par tube.

Sérum du malade inactivé : 0 cc. 1. — Globules rouges dilués à 50/0 : 0 cc. 5.

3 tubes : T_A, T_B, T₃ (témoin hémolytique).

La seule innovation consiste à déterminer la solution alcoolique qui a le même titre que l'antigène employé. Pour cela, rechercher la solution alcoolique qui, dans les mêmes conditions et au bout du même temps que l'antigène permette l'hémolyse. Cette solution représente le titre alcoolique de l'antigène. Diluer l'alcool au 1/5^e, comme l'antigène et mettre : 0 cc. 5 dans T₃.

L. CHATELLIER.

La réaction de Wassermann dans le liquide céphalo-rachidien et recherches sur les antigènes (Die Wassermansche Reaktion mit Liquor und anschliessende Extraktuntersuchungen), par P. SAVNIK et Fr. KOGOL. *Archiv für Dermatologie und Syphilis*, t. CXL, p. 346, 1922.

S. et K. rappellent les travaux de Hauptmann, Weit et Kafka, Boas, Lesser, sur la R. W. dans le liquide C. R. frais et inactivé. Deux fois les A. ont trouvé une réaction différente : + avec liquide frais, — avec liquide chauffé. Ils emploient de liquide frais la dose quintuple de celle utilisée avec le sérum chauffé; pour le liquide chauffé la dose quadruple de la dose de liquide frais. En faisant varier les doses de liquide, ils ont constaté :

1° que des doses trop faibles de liquide donnaient des R. W. +, et qu'en augmentant la quantité employée, ils obtenaient une réaction — ;

2° qu'on doit employer avec le liquide frais des doses d'antigène

plus fortes qu'avec le sérum frais; et moins fortes qu'avec le sérum chauffé;

3° que les doses d'antigène sont voisines pour le liquide et le sérum chauffés;

4° que des différences analogues sont retrouvées, mais avec moins de netteté, entre les sérums frais et chauffés.

Les doses d'antigène, douées d'un pouvoir anticomplémentaire, sont utilisables pour la R. W.; à condition d'employer des quantités suffisantes de sérum ou de liquide: on obtient des R. W. — aussi nettes et probantes. Il existerait donc dans le sérum et le liquide, actifs ou non, une substance qui, à faibles doses, est capable de provoquer l'action anticomplémentaire de l'antigène (R. W. + non spécifique); à fortes doses, capable de la suspendre (d'où possibilité d'employer les doses anticomplémentaires d'antigène),

S. et K. ont également utilisé pour des R. W. probantes des doses d'antigène spontanément hémolytiques, les sérums + donnant des R. W. +, les sérums — donnant des R. W. —. Il convient d'ailleurs de dire que les doses hémolysantes varient avec les antigènes et que les différents composants de la R. W. agissent sur les propriétés hémolysantes de l'antigène.

L. CHATELLIER.

Une réaction de précipitation dans la syphilis (A precipitation test for syphilis), par WANG. *The Lancet*, 11 févr. 1922, p. 274.

Les sérums à examiner sont chauffés pendant 10 à 15 minutes à 55°. L'antigène est constitué par un extrait alcoolique de cœur humain. 200 sérums ont été examinés parallèlement par la méthode de précipitation et la méthode de Wassermann; 192 sérums (96 o/o) ont donné des résultats concordants; 4 sérums négatifs par la méthode de Wassermann ont donné des résultats positifs par la méthode de précipitation; ces sérums provenaient de malades traités; la syphilis de l'un était douteuse.

S. FERNET.

Le Gérant : F. AMIRAULT.

LAVAL. — IMPRIMERIE BARNÉOUD.

